TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PIERRE TEISSIER

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1918

ADDENDUM

(1912-1918)

TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Professeur à la Faculté de Médecine (1911).

Membre de l'Association des médecins de langue française : Secrétaire général de la première réunion de cette Association.

Directeur avec MM. les P[rs] Gley et Richet du *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, fondé par Ch. Bouchard et A. Chauveau.

Pendant la guerre maintenu dans les cadres sur sa demande. Médecin-major de 1[re] classe. Médecin chef d'ambulance divisionnaire, d'ambulance de corps d'armée et d'armée (V[e] armée) (1914-1915).

Détaché comme conseiller technique au Ministère de la Guerre (S.-S. du Service de Santé).

Secrétaire de la Commission supérieure consultative du Service de Santé militaire.

Membre de la Commission interministérielle des Missions scientifiques.

Membre de la mission envoyée à l'armée britannique pour l'étude de l'hygiène des troupes.

Médecin chef de secteur médical. (Direction du Service de Santé de Paris.)

ENSEIGNEMENT

Cours sur les troubles et lésions de l'appareil cardio-vasculaire. 1912.

Cours sur les troubles et lésions de l'appareil respiratoire. 1913.

Cours sur les maladies éruptives. 1913.

Parallèlement, enseignement des maladies contagieuses et épidémiques à l'hôpital Claude-Bernard comme chargé du cours de clinique annexe des maladies contagieuses. Ces divers enseignements ont été rendus aussi objectifs que possible par la présentation de pièces, dessins et projections, de plaques autochromes ou de préparations anatomo-pathologiques.

PUBLICATIONS DIDACTIQUES — PUBLICATIONS DIVERSES

Articles du tome II du *Traité de Pathologie générale* de Bouchard et Roger. Étude de 192 pages concernant l'étiologie générale des maladies infectieuses et parasitaires.

Mémoires, in *Journal de Physiologie et de Pathologie générale.*

Articles dont la rédaction a été suspendue par la guerre, sur les maladies éruptives, sur les affections de l'appareil respiratoire; in *Nouveau Traité de Pathologie interne* (Ch. Bouchard, Roger, F. Widal, Teissier). *Traité des maladies éruptives,* avec reproduction de photographies en couleurs. (Masson et C[ie], éd.)

Pendant la guerre, comme membre de la mission envoyée à l'armée britannique pour l'étude de l'hygiène des troupes en campagne, l'organisation et le fonctionnement du Service de Santé, j'ai, avec M. le P[r] Chauffard, rédigé tout ce qui a trait à l'Hygiène générale dans l'armée britannique et à la pratique des vaccinations. (Rapport publié en 1915.)

Collaboration à la rédaction de la nouvelle Instruction sur l'aptitude physique.

Collaboration à la rédaction des : Conseils aux soldats (hygiène et prophylaxie); notices, notes ou instructions techniques concernant la prophylaxie ou le traitement des maladies infectieuses, des intoxications des accidents causés par le froid.

Comme conseiller technique au Ministère de la Guerre (S.-S. Service de Santé); collaboration : au décret des compétences; à l'organisation des études médicales pour la sauvegarde de la situation militaire et des droits universitaires des étudiants mobilisés; à l'organisation médicale proprement dite de la zone de l'armée et de l'intérieur.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I. — TROUBLES ET LÉSIONS DES APPAREILS, DES TISSUS ET DES HUMEURS DE L'ORGANISME

États méningés et bradycardie des oreillons (*Bull. Soc. méd. hôpitaux,* 1912).

Sur les troubles de rythme cardiaque dans les oreillons (Lecture à l'Académie de Médecine, 16 Janvier 1912).

Les complications péritonéales de la scarlatine (Lecture à l'Académie de Médecine du 2 Juin 1914).

Dosages de cholestérine au cours de la variole (en collaboration avec mon interne J. Dubois).

II. — PROCESSUS INFECTIEUX ET PARASITAIRES

Nouvelles expériences de variolisation animale (avec MM. les D[rs] Wurtz et Camus), in *Rapport de la Caisse des recherches scientifiques,* 1912). — Expériences montrant que les porcelets représentent un terrain plus réceptif que les bovidés à la variolisation

Expériences de varicellisation animale avec M. le D[r] Camus (in *Rapport de la Caisse des recherches scientifiques*), 1912. — Les tentatives d'inoculation sur les bovidés avec le contenu des vésicules varicelleuses ont donné des résultats négatifs. Ces bovidés préalablement inoculés de varicelle n'ont été aucunement immunisés vis-à-vis d'une inoculation vaccinale ultérieure : nouveau témoignage de la non-identité de la varicelle et de la variole.

Nouvelles recherches sur la Variolo-vaccine (en collaboration avec l'Institut de vaccine de l'Académie et mes internes, 1913-14). — Ces recherches, qui ont porté sur 19 porcelets, ont montré que les tentatives de culture variolique restent, chez ces animaux, négatives comme celles réalisées chez les bovidés. Toutefois, plus que les bovidés, les porcelets réagissent à la variolisation par une réaction papuleuse, qui suffit à conférer l'immunité vis-à-vis de la vaccine.

Certains de ces porcelets, qui avaient présenté des lésions papulo-pustuleuses (par passage successif de lésions papuleuses initiales) pouvant donner l'apparence d'une réaction spécifique, ont, par inoculations en série de cocci recueillis sur ces lésions, présenté les mêmes réactions.

Vaccinations expérimentales non-tégumentaires chez le lapin (avec mes internes MM. Duvoir et P. Gastinel), in *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 13 Juillet 1912; in *Journal de physiologie et de pathologie générale*, Septembre 1912; in *Rapports de la Caisse des recherches scientifiques*, 1913. — Vaccinations réalisées sur un grand nombre de lapins par voie sous-cutanée, endo-veineuse, digestive, péritonéale, tendant à démontrer qu'on peut conférer l'immunité vaccinale durable par toute autre voie que la voie épidermique, mais plus lentement et avec des doses plus fortes de virus. Ces résultats témoignent qu'on ne saurait préconiser en thérapeutique humaine, à l'exemple de certains expérimentateurs, la pratique des vaccinations non-tégumentaires.

De l'immunité vaccinale passive conférée par les injections intra-veineuses de sérum anti-variolique. (En collaboration avec mes internes P. Gastinel et P.-L. Marie), in *Rapports de la Caisse des recherches scientifiques*, 1913; *Comptes rendus Ac. des Sciences* 1913; recherches poursuivies en vue de donner une base expérimentale à la méthode de sérothérapie antivariolique et montrant que ces tentatives doivent être aussi précoces que possible.

Premières tentatives pour la recherche d'une réaction de fixation pour le diagnostic de la varicelle. — Ces recherches, poursuivies pendant l'année 1913-1914 et suspendues pendant la guerre, ont donné certains résultats intéressants au point de vue doctrinal et pratique. Ces résultats sont consignés dans la thèse de mon interne M. L. Girard, 1918.

Méthode de séro-diagnostic de la Variole (en collaboration avec mon interne P. Gastinel), in *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 27 Juillet 1912; in *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 2 Décembre 1912; in *Rapports de la Caisse des recherches scientifiques*, 1913); suite aux recherches sur les réactions d'infection et d'immunité dans la variole.

Essais de Sérothérapie anti-variolique (en collaboration avec mon interne P.-L. Marie); in *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, du 11 décembre 1912. In *Rapport de la Caisse des Recherches scientifiques*, 1913. — 13 cas de variole grave ont été traités par l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de sérum de varioleux en voie de guérison et indemnes de toute tuberculose et syphilis. 5 malades succombèrent : 2 étaient des nourrissons non vaccinés, 3 des varioles confluentes, traitées tardivement; 8 malades guérirent, une forme hémorragique d'emblée ; 4 varioles confluentes très graves avec rash hémorragique; 3 varioles confluentes dont une chez un nourrisson non vacciné. Il résulte de ces essais, que le sérum injecté précocement a une action favorable, améliorant en 24 ou 48 heures les phénomènes généraux et faisant avorter l'éruption, dont la suppuration peut faire défaut.

Recherches sur le virus varioleux conservé dans une glacière. (Étude faite en collaboration avec l'Institut supérieur de vaccine) en vue de voir si le virus varioleux peut conserver longtemps sa virulence, et si cette virulence dégagée de tout élément d'infection secondaire, ne serait pas, à l'exemple de ce qu'a constaté M. le Dr Camus pour la vaccine, plus complète, plus spécifique. (Recherches suspendues par la guerre.)

Nouvelles recherches sur la Scarlatine (avec mon interne, M. Pélissier). In *Rapport de la Caisse des recherches scientifiques*, 1912. — Recherches tendant à montrer que le streptocoque trouvé dans la scarlatine ne présente aucune valeur spécifique à l'égard de cette maladie.

Présence de spirilles dans l'intestin. Leur importance à propos de deux cas de dysenterie amœbo-spirillaire. — Lecture à l'Académie de médecine du 13 janvier 1914.

Recherches sur l'Entérite cholériforme : le Choléra. *Bull. de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, décembre 1911. — L'hôpital Claude-Bernard ayant été désigné pour recevoir les cas de choléra qui pouvaient résulter de l'invasion du choléra italien, j'ai pu étudier cliniquement ainsi que M. Froin et mon interne P. Marie, bactériologiquement ainsi que M. Joltrain et mon interne Maillet, travaillant à Claude-Bernard, un certain nombre de faits. Ces recherches tendent à montrer que la question de l'identité ou de la non-identité du choléra-nostras et du choléra-asiatique reste encore ouverte.

Méningite cérébro-spinale à méningocoques. — Notes concernant l'étude d'une épidémie de méningite cérébro-spinale à méningocoques (V^e armée), 1915.

Rubéole. — Notes concernant l'étude de cas nombreux de rubéole, en foyers épidémiques successifs (V^e armée), 1915.

Travaux du service et du laboratoire de l'hôpital Clauds-Bernard. Un certain nombre de ces recherches ont été mentionnées dans les *Bulletins de la Soc. médicale des hôpitaux* et dans le *Rapport de la Caisse des recherches scientifiques*. D'autres étaient en cours et devaient faire l'objet des thèses inaugurales de mes regrettés internes, *Dubois, Lepine, Meaux-Saint-Marc*, morts pour la France. Je dois à leur mémoire de témoigner combien leur collaboration active et dévouée me fut précieuse, quand j'avais le bonheur de les avoir comme internes à l'hôpital Claude-Bernard.

Des réactions d'infection et d'immunité dans la Vaccine et la Variole (Étude clinique et expérimentale, P. Gastinel, interne de l'hôpital Claude-Bernard, thèse Paris 1913.

Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ulcère de l'estomac (P.-L. Marie, interne de l'hôpital Claude-Bernard, thèse Paris 1913.

De la bradycardie des oreillons (Recherches cliniques et expérimentales), G. Roux, interne de l'hôpital Claude-Bernard, thèse Paris 1913-1914). — Cette thèse renferme les recherches expérimentales que j'ai poursuivies avec la collaboration du Pr Gley dans son laboratoire du Collège de France.

La réaction de déviation du complément de Bordet-Gengou dans la varicelle. Réaction d'infection. Spécificité de la varicelle). L. Girard, interne de l'hôpital Claude-Bernard, thèse Paris 1918.

Recherches sur le régime cardio-urinaire dans la Scarlatine. — Étude reposant sur 250 observations tendant à montrer la fréquence de la bradycardie dès la chute de la température (Dr Monier-Vinard et Meaux-Saint-Marc (*Soc. méd. hôpitaux*, 1914). **Recherches sur le rhumatisme scarlatineux** (Meaux-Saint-Marc, interne).

Action thérapeutique des trois xylènes et du Benzol dans la variole; de la valeur de la méthode de Noguchi dans la variole (en collaboration avec mon interne, J. Dubois).

Recherches des réactions humorales dans un cas de pustule maligne (en collaboration avec mon interne, J. Dubois).

Recherche de la réaction de déviation dans la scarlatine, en vue du diagnostic avec les éruptions scarlatiniformes. Résultats négatifs. (En collaboration avec mon interne, L. Girard.)

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DR TEISSIER

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120 BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120

1911

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES SCIENTIFIQUES

Externe des hôpitaux de Bordeaux, 1884.
Interne provisoire des hôpitaux de Bordeaux, 1885.
Externe des hôpitaux de Paris, 1887.
Interne des hôpitaux de Paris, 1889.
Lauréat de l'Internat (accessit), 1889. — Médaille d'argent, 1893
Médecin des hôpitaux, 1899.
Médecin de l'hôpital des Maladies contagieuses, 1905.
Moniteur et préparateur au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée, 1891-1897.
Docteur en médecine, 1894.
Lauréat de la Faculté de médecine de Bordeaux, 1885.
Lauréat de la Faculté de médecine de Paris (médaille d'argent des thèses, 1894. — Prix Chateauvillard, 1895. — Prix Barbier, 1896).
Lauréat de l'Institut. Prix Montyon, 1894.
Chef de clinique médicale à l'hôpital de la Charité (service du professeur Potain), 1894-97.

Chargé des fonctions de chef de laboratoire, à la clinique médicale de la Charité, 1897-1900.

Agrégé de la Faculté de médecine, 1898 (section de pathologie interne).

Chargé du cours de clinique annexe des Maladies contagieuses (1908).

Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.

Membre de la Société de Biologie.

Membre de l'Association française pour l'avancement des sciences.

Membre associé de la Société médicale des hôpitaux de Lyon.

Membre de la Commission internationale de la Tuberculose.

Membre de la Société d'études scientifiques de la Tuberculose.

Secrétaire-trésorier du Congrès français de Médecine (Paris, 1904).

Secrétaire de rédaction du *Journal de physiologie et de pathologie générales*, depuis la fondation en 1899.

Rapporteur de la Commission de réforme des études médicales (Commission de la Faculté de médecine, 1905).

Rapporteur de la Commission de réforme du concours des hôpitaux, 1905.

Rapporteur de la Commission ministérielle de réforme des Études médicales, 1906.

Délégué du Ministère de l'Instruction publique au Congrès international de la tuberculose. (Washington, 1908.)

ENSEIGNEMENT

Conférences de bactériologie (technique bactériologique et bactériologie clinique) faites durant les années, 1895, 1896, 1897, comme préparateur au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée, en collaboration avec MM. les Drs Wurtz et Mosny.

Conférences de séméiologie et de technique séméiotique faites à l'hôpital de la Charité (comme chef de clinique du Professeur Potain), pour assurer l'enseignement complémentaire des stagiaires : années 1894, 1895, 1896, 1897. Cet enseignement a été suivi et complété de 1897 à 1900, par des leçons de

technique expérimentale et clinique faites alors que j'étais chargé des fonctions de chef de laboratoire.

Conférences de pathologie interne, faites comme agrégé de pathologie interne, à la Faculté pendant trois ans. Cet enseignement a porté sur les affections de l'appareil cardio-vasculaire, les affections des voies respiratoires.

Cours de propédeutique et de pathologie générale élémentaire (Processus morbides élémentaires), année 1903.

Enseignement clinique à l'hôpital Saint-Antoine (en remplacement de M. le professeur Hayem). Cet enseignement après entente avec mon collègue Carnot pour passer en revue les divers appareils, a porté plus particuliérement sur les troubles ou lésions intéressant les appareils cardio-vasculaire, respiratoire, urinaire. Il fut complété grâce à la collaboration active de mes collègues de sciences biologiques, MM. Desgrez, Langlois, Guiart, de leçons de chimie, de physiologie et de parasitologie médicales. Plusieurs de ces leçons ont paru dans des périodiques médicaux.

Enseignement des maladies contagieuses et épidémiques, commencé en 1908 à l'hôpital Claude-Bernard, comme chargé du cours de clinique annexe des maladies contagieuses. Cet enseignement destiné à faire connaître aux étudiants un certain nombre de maladies contagieuses que les exigences de la prophylaxie ne leur permettent plus de rencontrer au cours de leurs stages dans les services généraux, a lieu, pour ce qui est de la clinique proprement dite, au lit du malade et au laboratoire. Il est complété par une série de leçons théoriques portant sur les notions générales élémentaires, relatives à l'étiologie, à la pathogénie, à l'anatomie pathologique, à l'hygiène et à la prophylaxie des maladies contagieuses et épidémiques.

PUBLICATIONS DIDACTIQUES, PUBLICATIONS DIVERSES

Collaboration au volume *La Clinique médicale de la Charité*, 1894. — Leçon sur le cœur des tuberculeux. — Mémoire sur les rapports du rétrécissement mitral et de la tuberculose.

Collaboration au *Traité des maladies de l'appareil circulatoire et du sang*, dirigé par MM. Debove et Achard (1905). Ces articles rédigés avec l'aide des D[rs] Nobecourt et Brodier, sont plus particulièrement le développement des conférences que j'ai faites à la Faculté en 1897-98; ils forment 280 pages environ du volume des *Maladies de l'appareil cardio-vasculaire et du sang.*

Dans les périodiques médicaux, plus particulièrement dans la *Semaine Médicale*, j'ai publié de l'année 1894 à l'année 1900 les leçons cliniques du Professeur Potain comportant un intérêt didactique ou un fait original d'observation clinique. Ces leçons portant sur les divers appareils mais plus particulièrement sur l'appareil cardio-vasculaire, étaient destinées à paraître dans un 2[e] volume de clinique de la Charité dont le projet a été interrompu par la mort de Potain.

Dans les périodiques médicaux; leçons cliniques, faites à l'hôpital Saint-Antoine (en remplacement de M. le Professeur Hayem, 1905), notamment leçons sur le bruit de galop, la symphyse du péricarde, l'urémie des tuberculeux.

J'ai assuré en 1901, à la mort de mon maître Potain la publication de son livre sur la *Pression artérielle chez l'homme et les animaux* (Masson, éditeur). Pour respecter l'œuvre originale du maître, j'ai ajouté un certain nombre de notes additionnelles visant des points qu'il voulait et n'avait pu rédiger.

Analyses et comptes rendus dans les *Archives de médecine expérimentale et comparée*; dans la *Semaine Médicale* de l'année 1894 à l'année 1897.

Collaboration depuis 1899, sous la direction de M. le Professeur Bouchard et de concert avec M. le Professeur Courmont, à la publication des mémoires et analyses du *Journal de physiologie et de pathologie générales*, comme secrétaire de rédaction pour la pathologie générale.

Articles biographiques sur le Professeur Potain dans la *Semaine Médicale*, 1901 ; dans la *Revue Universelle de Larousse*, 1901.

Notice biographique sur le Professeur Potain (1 brochure in-8, Masson, Paris, 1901).

Collaboration à la nouvelle édition du *Traité de pathologie générale* dirigé par MM. Bouchard et Roger, pour la rédaction des articles du tome II, sur l'étiologie générale des maladies infectieuses et parasitaires.

Thérapeutique des affections de l'appareil cardio-vasculaire, 1 volume en

préparation pour la Bibliothèque de thérapeutique clinique. (Masson et Cie.)

Rapport sur la réforme des études médicales présenté à la Faculté au nom d'une Commission de la Faculté, réunie sur convocation du Ministre de l'Instruction Publique, 1905; présenté au Ministre au nom de la Faculté et publié par les soins du Ministère.

Rapport sur la réforme du Concours des hôpitaux (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1905).

Rapport sur la réforme des études médicales fait au nom de la Commission ministérielle de réforme des études médicales, 1906-1907 (1 brochure de 100 p. Imprimerie Nationale).

Ce rapport fait au nom de la Commission ministérielle, servit de base pour la préparation du Décret de 1908. Après un préambule où se trouvaient exposées les critiques, faites par la Faculté elle-même, et en dehors de la Faculté, il traitait dans une série de chapitres : 1° de l'instruction prémédicale de l'étudiant; 2° des propositions relatives à l'organisation de l'enseignement médical proprement dit, en vue de la double mission de la Faculté (Centre d'enseignement supérieur et École professionnelle); des modalités et de la répartition de ces enseignements; 3° des méthodes de contrôle; 4° des vœux relatifs : *a*) Au mode de recrutement des agrégés, au mode de fonctionnement de l'agrégation. *b*) Au mode de nomination des Professeurs. *c*) A la création d'un comité de l'enseignement médical.

TABLE DES MATIÈRES

I

PROCESSUS INFECTIEUX ET PARASITAIRES

Bactériologie, Parasitologie, Pathologie expérimentale et comparée.

Pathologie générale.

Réactions de défense de l'organisme.

Actions toxi-microbiennes.

Actions thérapeutiques.

II

TROUBLES ET LÉSIONS DES APPAREILS, DES TISSUS ET DES HUMEURS DE L'ORGANISME

Appareil cardio-vasculaire; sang.

Appareil respiratoire.

Appareil digestif.

Foie et Rate.

Appareil urinaire.

Système nerveux et méninges.

Glandes à sécrétion interne.

Peau et tissu osseux.

Varia.

TABLE DES FIGURES

Planches, hors texte.



TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE
PATHOLOGIE GÉNÉRALE, PATHOLOGIE ET CLINIQUE MÉDICALES, THÉRAPEUTIQUE

I

PROCESSUS INFECTIEUX ET PARASITAIRES

BACTÉRIOLOGIE, PARASITOLOGIE, PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

Étude des propriétés chromogènes permanentes ou facultatives de certains microbes pathogènes ou saprophytes cultivés sur l'albumine de l'œuf coagulée. (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mars 1894.)

C'est l'étude de l'*ovo-albumine coagulée*, comme milieu de culture des microbes pathogènes ou saprophytes *chromogènes*. — L'albumine, coagulée à 70°, se transforme en un milieu nutritif. L'albumine, puisée directement par une pipette à travers la coquille stérilisée de l'œuf, était répartie dans des tubes à essai parfaitement stériles, et *gélatinisée*, tantôt par la coagulation à une température de 70°, tantôt par la coction à une température plus élevée. Ce procédé nous avait paru plus simple que l'utilisation de l'œuf lui-même ou des tranches de blanc d'œuf cuit.

Ensemencement était fait de différents microbes pathogènes ou saprophytes, *doués d'un pouvoir chromogène permanent*, comme *le st. p. aureus*, le bacille pyocyanique, etc., etc., ou *susceptibles d'acquérir la propriété de former du pigment*, comme le bacille de la morve, du charbon, de la diphtérie.

Les résultats obtenus furent les suivants : le pouvoir chromogène du *st. p. aureus*, qui sur les milieux nutritifs exposés à la température de 37°, arrive à disparaître à peu près complètement, non seulement persiste sur le milieu albumineux, mais encore s'exalte d'une façon très marquée. Il en fut de même pour le *bacille pyocyanique*, le *bacille de la diarrhée verte*.

L'albumine coagulée révèle le pouvoir chromogène facultatif de certaines variétés microbiennes : bacille de la *fièvre typhoïde*, de la *morve*, du *charbon*, du *choléra*, de la *diphtérie*. C'est ainsi que le bacille du charbon donne une culture qui, d'abord blanc laiteux, tourne rapidement au gris et au marron; que le bacille de la morve, dont la culture sur pomme de terre devient foncée au bout d'un certain temps, donne sur l'albumine des colonies de couleur jaune citron. Ce milieu peut donc être un élément intéressant de différenciation microbienne.

Contribution à l'étude du microcoque tétragène. (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1er janvier 1896.)

Depuis quelques années, un certain nombre de recherches cliniques et expérimentales mettaient en lumière les propriétés biologiques et les effets pathogènes du microcoque tétragène. Koch lui faisait jouer un rôle dans le processus destructeur des cavernes; Karlinsky mettait en évidence ses propriétés pyogènes; Netter, Chauffard montraient que ce micro-organisme était également susceptible d'amener une infection généralisée.

Il y avait intérêt, pour ces raisons, à étudier expérimentalement les effets pathogènes du tétragène. Les caractères morphologiques et biologiques de la variété de tétragène que nous avions pu recueillir, variété dite septique, par rapport aux autres espèces presque exclusivement saprophytes, ont fait l'objet de la première partie de cette étude.

I. — Caractères morphologiques et biologiques.

Voici les conclusions de ces recherches : Le micrococcus tetragenus est microorganisme surtout aérobie; il peut végéter et conserver très longtemps

sa vitalité dans les milieux privés d'air, mais sans donner d'abondantes cultures.

Il est constitué de coques plus ou moins volumineuses, isolées, associées en diplocoques, ou disposées en tétrades. Ces tétrades tirent leur origine d'une cellule volumineuse, qui se divise par bipartition successive et non simultanée, comme on l'avait prétendu. Les éléments de la tétrade sont de même forme, mais de moindre volume que la cellule mère. Les éléments isolés ou les tétrades sont dépourvus de capsule dans les milieux de culture; la capsule existe, au contraire, pour le tétragène recueilli dans le sang ou les viscères des animaux inoculés. Cette capsule facilement colorable présente des contours irréguliers et des stries plus ou moins nombreuses qui séparent les éléments accolés.

Les cultures de tétragène en stries sur milieux solides ont un aspect pathognomonique. La température eugénésique est de 37° à 39°. Une température de 42° suffit à diminuer la vitalité du tétragène. La vitalité disparaît complètement après plusieurs heures d'exposition à une température de 65°, 62°, 52°.

II. — Rôle pathogène.

Le micrococcus tetragenus est un organisme très pathogène pour les animaux, surtout pour le cobaye et la souris blanche. Sa virulence, parfois extrême, est très persistante, et indépendante de l'âge et de la culture; elle est exaltée par l'inoculation préalable aux animaux en expérience, de cultures chauffées, du filtrat, de la tuberculine. Pour un tétragène d'une virulence donnée, les effets pathogènes dépendent plutôt de la virulence que de la quantité de la culture injectée.

Selon la virulence, le tétragène détermine, injecté sous la peau, de l'induration, des escarres sèches ou humides, des abcès caséeux à évolution froide ou des collections renfermant un pus rappelant l'aspect des cultures sur gélose.

Injecté dans les séreuses, le tétragène provoque, selon sa virulence, une simple inflammation avec hyperémie généralisée, une exsudation néo-membraneuse se terminant parfois par des adhérences, des épanchements séreux, hémorragiques, ou purulents offrant toujours le même pus caractéristique.

En dehors de la lésion locale, il se développe toujours une septicémie généralisée d'intensité variable. Cette septicémie se manifeste par des symptômes généraux, tels que : élévation de température, prostration, somnolence, immobilité, amaigrissement.

Injecté à des femelles cobayes pleines, le tétragène se retrouve dans le placenta et les viscères du fœtus.

Le tétragène, introduit spontanément ou expérimentalement par la voie stomacale, peut déterminer une septicémie mortelle; il peut, par sa pénétration à travers les parois intestinales, provoquer une péritonite, lorsque le péritoine a été préalablement traumatisé par une inoculation de culture filtrée ou de culture chauffée.

Les cultures, chauffées à 60° ou à 115° et devenues stériles perdent toute propriété pyogène, mais restent douées d'une certaine toxicité.

Les cultures filtrées sont peu toxiques. Il en est de même du précipité alcoolique repris par l'eau distillée.

Les cultures réduites au dixième de leur volume par l'ébullition et l'extrait alcoolique évaporé dans le vide à basse température, sont plus toxiques, et déterminent de l'hypothermie, de l'amaigrissement.

Contribution à l'étude du champignon du muguet. (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mai 1897.)

En mars 1895, nous avions relaté un fait, le premier à notre connaissance, d'angine pseudo-membraneuse chez une syphilitique, due exclusivement aux formes levures du champignon du muguet. Nous avons été ainsi conduit à étudier plus complètement ce champignon au double point de vue de sa morphologie et de ses propriétés pathogènes.

Les résultats obtenus, confirmatifs ou infirmatifs de certaines données récentes, nous ont paru comporter quelques applications pratiques. Voici ces résultats :

I. — Étude biologique.

La gélose peptonisée, *acidifiée* ou *alcalinisée*, permet d'obtenir des cultures

de champignon du muguet également abondantes. Un excès d'acide (surtout d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique), un excès d'alcali (principalement d'ammoniaque, de potasse) arrêtent ou entravent la végétation.

La réaction *acide* ou *alcaline* de la gélose impose à la culture du muguet un *aspect essentiellement différent.* La culture sur milieu acide est *lisse*, *humide*, non *adhérente*; la culture sur milieu alcalin se *plisse*, se *fripe*, est *très adhérente*.

Les *aspects divers de cultures* correspondent à *des différences morphologiques du champignon.* Les milieux acides sont composés exclusivement de *formes levures*; les cultures alcalines sont composées pour la plus grande part de *filaments formant mycélium.* La forme levure paraît être la forme la plus résistante du champignon.

Le développement du champignon sur gélose acide, *entraîne l'alcalinisation* de ce milieu nutritif. La forme levure subit alors une certaine filamentisation, et, en même temps que le tube rouge vire au bleu, la culture se plisse, devient plus sèche et plus adhérente.

Cette alcalinisation très rapide pour les milieux acidifiés avec les acides acétique, formique et lactique, ne se produit pas avec l'acide sulfurique, ou se produit tardivement avec l'acide chlorhydrique. *Elle est due à la formation de carbonate d'ammoniaque.* Cette transformation ne s'opère qu'en présence *de l'air*, comme en témoignent les expériences sur milieux liquides.

La *levure de bière* subit les mêmes métamorphoses et provoque la même alcalinisation du milieu nutritif.

Ces résultats s'obtiennent également par symbiose microbienne aboutissant à la fermentation acide du milieu nutritif; mais, dans ce cas, l'alcalinisation du milieu acide ne se produit pas.

Le champignon du muguet ne fait pas fermenter la lactose, il se développe à peine sur le lait. Si l'on a soin de déterminer la coagulation du lait soit par l'addition d'un acide minéral, soit par l'addition préalable de microbes tels que le *bacillus coli* ou le *bacillus subtilis*, le champignon se développe assez abondamment et surtout sous la forme levure.

II. — Étude expérimentale.

Les observations précédentes peuvent nous permettre d'expliquer certaines

variations morphologiques du champignon du muguet devenu pathogène, et légitiment, dans une certaine mesure, les idées de Gubler sur les conditions étiologiques primordiales de la stomatite crémeuse, tout en confirmant certaines données pathogéniques restées encore hypothétiques, malgré leur grande vraisemblance.

La réaction acide de la bouche précède, comme l'avait indiqué Gubler, l'apparition du muguet. Lorsqu'on examine ce muguet, au début, alors qu'il n'y a sur la langue que quelques petits points blancs discrets, et lorsque le malade accuse à peine de la sécheresse buccale, cette réaction acide est très nette ; ce qui domine alors c'est la forme levure avec quelques filaments courts. Archambault a décrit à la surface de la muqueuse malade le développement *initial* de ce qu'on appelait alors les spores. Plus tard, le muguet prenant de l'extension et devenant confluent, la filamentisation s'accentue, on trouve alors la forme globulo-filamenteuse ; mais les levures sont toujours plus abondantes à la surface et les filaments à la profondeur. A ce moment la réaction générale est acide ; dans certains cas cependant, nous avons pu trouver, en plusieurs points, une réaction alcaline ; c'est là, il est vrai, une constatation fort délicate et justiciable de nombreuses causes d'erreurs.

Dans le *muguet dermique profond*, Parrot avait noté que les couches superficielles contiennent plutôt des levures, que les couches profondes renferment plutôt des filaments. Dans le muguet *gastrique*, le même auteur avait montré que les glandes détruites dans leurs parties superficielles et dont les culs-de-sac étaient considérablement distendus, ressemblaient à des calebasses *pleines de spores*.

L'acidité buccale ou gastrique tend donc vraisemblablement à favoriser dans les débuts le développement des formes levures ; la présence des filaments dans la profondeur se peut expliquer par l'absence d'oxygène, et par l'alcalinité du sang.

Cette alcalinité du sang permet de comprendre du reste pourquoi dans les injections intra-vasculaires du champignon chez les animaux, la forme filamenteuse peut se développer seule. Heller a montré que la filamentisation dans les cavités vasculaires n'est pas un phénomène cadavérique.

Si la réaction acide ne suffit pas à expliquer tous les faits, elle joue certainement, comme l'avait établi Gubler, un rôle important. Nous savons toute-

fois, d'après une observation de Brocq (développement du muguet chez un sujet sain), et d'après celles que nous avons rapportées nous-mêmes dans les *Archives de Médecine expérimentale*, que le muguet peut se développer en dehors de toute sécheresse buccale, en dehors de toute acidité du milieu buccal.

L'existence habituelle de cette acidité est prouvée suffisamment par l'efficacité des alcalins dans le traitement du muguet; cette efficacité est cliniquement démontrée, et nous paraît confirmée par nos expériences, aussi bien que par celles de Roux et de Linossier. Le traitement alcalin agit directement en entravant la végétation du champignon.

On sait d'autre part que la stomatite crémeuse se développe surtout chez des cachectiques, chez les vieillards soumis à l'alimentation lactée, chez les enfants naissants, dont le lait est la nourriture exclusive. L'expérimentation montre que le lait est un mauvais milieu de culture pour le champignon du muguet; il faut donc qu'il subisse durant la stase intra-buccale des modifications telles qu'il puisse être transformé en substance utilisable par les parasites; il faut qu'il y ait fermentation. Or, cette fermentation, favorisée soit par le mauvais entretien des biberons, ou par la malpropreté de la bouche, par l'absence de la salive et par la stase alimentaire, relève vraisemblablement, disait-on, de l'action des nombreux saprophytes qui séjournent dans la bouche et dont le rôle est facilité par toutes ces conditions antérieures. Nos expériences montrent la réalité de cette action microbienne dont l'effet est de produire de l'acide lactique et même de l'acide butyrique, comme Quinquaud l'avait indiqué pour le muguet buccal.

L'observation relatée par ailleurs, la constatation ultérieure faite par nous chez un malade atteint de cirrhose atrophique d'une pellicule pseudo-membraneuse pharyngée avec présence de levures, l'observation qui nous a été communiquée au service d'accouchement de la Charité d'une angine pseudo-membraneuse de O. A., les faits notés par Stœcklin à Berne de l'association de l'O. albicans au bacille de Lœffler, la présence de levures par Grasset dans un abcès; l'observation de mycose généralisée de O. A. relatée par Schmol, etc. : tous ces faits tendent à démontrer que l'O. albicans n'est pas la simple moisissure qui se développe sur une muqueuse lésée comme un champignon sur un arbre malade; qu'il peut avoir, dans des conditions sans doute relativement rares, un rôle pathogène. Il était nécessaire de vérifier le fait, vu

la diffusion de l'O. A. dans les salles d'hôpital, vu la vie mycosique latente de l'O. A. dans la bouche de sujets sains comme j'ai pu m'en assurer à plusieurs reprises. Après Grasset, Klemperer, Charrin, j'ai pu réaliser chez les animaux des suppurations sous-cutanées, pleurales, péritonéales, et la septicémie mycosique. J'ai constaté de plus que les formes levures exclusives entraînaient plus rapidement la mort de l'animal.

ÉTUDE DE L'ANGUILLULE STERCORALE

I. **De la pénétration dans le sang de l'homme des embryons de l'anguillule stercorale.** (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, juillet 1895.)

II. **Contribution à l'étude de l'anguillule stercorale.** (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, novembre 1895.)

III. **Nouvelle contribution à l'étude de l'anguillule stercorale. — Anguillulose expérimentale de la grenouille.** (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, septembre 1896.)

I

Nos recherches ont eu pour point de départ un fait que j'avais observé chez un malade entré à la clinique médicale de la Charité.

Ce malade, profondément anémié par un séjour prolongé à la Guyane et qui était atteint à la fois d'une diarrhée modérée et d'*accès fébriles vespéraux à intermittences irrégulières*, présentait dans le sang de nombreux embryons vivants d'un ver nématode. Ce ver se pouvait retrouver à différents stades de développement dans les matières fécales, et il semblait que les formes embryonnaires nées dans l'intestin avaient dû pénétrer dans le milieu sanguin.

Cette constatation nous paraissait offrir un certain intérêt au point de vue de la pathologie exotique, et eu égard à l'obscurité qui règnait encore dans nos connaissances des divers hématozoaires, qu'il s'agisse des hémato-



Fig. 1. — Gross[t] (obj. 7, oc. 3, Leitz). — Œufs d'anguillule aux phases successives de segmentation (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*). *g*) Première ébauche de formation de l'embryon. *h*) Œuf contenant l'embryon complètement développé. *i*) Embryon sans structure apparente sorti de l'œuf.

Fig. 2. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz). — Larve jeune à structure mal différenciée.

Fig. 3. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz). — Larve plus âgée rétractée dans une sorte de gaine transparente constituée par la persistance du vieux tégument. *a*) Gaine transparente. *b*) Larve.



Fig. 4. — Gross[t] (obj. 4, oc. 3, Leitz). — Larve plus âgée à structure nettement différenciée, surtout au point de vue de l'appareil digestif.

Fig. 5. — (Obj. 4, oc. 3, Leitz). Anguillule stercorale adulte, femelle. — Dans ce dessin le système digestif est représenté dans tous ses détails. La partie plus claire qui entoure le tube digestif répond à l'utérus. — *b*) Renflement œsophagien. *c*) Renflement stomacal. *d*) Canal digestif. *e*) Glandes digestives. *f*) Anus. *g*) Vulve.



Fig. 6. — Gross[1] (obj. 4, oc. 3). — Anguillule stercorale adulte mâle, offrant la même disposition de l'appareil digestif. — A. Anguillule mâle représenté tout entier. — B. Segments de l'anguillule (gross[1], obj. 7, oc. 3) destinés à montrer les détails de l'appareil digestif et de l'appareil génital. — *a*) Testicule (?) *b*) Spicule. *c*) Corde musculaire.

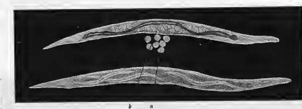


Fig. 7. — Gross[1] (obj. 4, oc. 3, Leitz). — A. Anguillule stercorale adulte, femelle fécondée. Le système digestif marqué en noir est refoulé par l'utérus rempli d'œufs à des degrés divers de maturité. *a*) Œufs expulsés. *b*) Vulve. — B. Cadavre d'anguillule stercorale adulte femelle, renfermant des embryons vivants.



Fig. 8 — Segment médian (notablement grossi). — Anguillule stercorale femelle ; œufs aux différents stades de segmentation. — *a*) Vulve. *b*) Épaississement périvulvaire. *c*) Tube digestif hernié.

zoaires hôtes habituels du milieu sanguin, ou de ceux désignés sous le nom d'hématozoaires facultatifs.

Les vers que nous avons retrouvés dans les garde-robes, et dont nous avons pu suivre le cycle biologique depuis la phase ovulaire jusqu'à la formation des êtres adultes sexués, présentaient tous les caractères attribués par Normand et Bavay à l'anguillule stercorale. L'observation que nous avons pu faire de ce cas d'anguillulose stercorale nous a permis de confirmer, à quelques détails près, les descriptions classiques, mais nous a conduit à ne pas admettre, dans leur totalité, les données qui ont cours sur l'évolution biologique de cet helminthe.

Les embryons trouvés dans le sang étaient de petits vers cylindriques très mobiles, transparents, presque homogènes et comparables aux embryons de la filaire du sang de l'homme, quoique un peu plus longs et relativement plus épais. A un grossissement moyen, ces vers ne présentaient aucune structure apparente, en dehors de masses teintes en jaune brun et semblant, à un grossissement plus fort, formées de granulations très fines.

Le nombre des vers trouvés dans chaque lamelle était variable. D'abord assez nombreux, lors des premières recherches faites le jour de l'accès fébrile le plus fort (on en trouvait 5 ou 6 sur chaque lamelle), ils diminuèrent progressivement. Dans nos dernières prises de sang, leur nombre était réduit à 1 ou 2 pour 5 à 6 lamelles.

L'examen simultané des matières fécales permit de constater la présence de vers cylindriques de dimensions variables doués de mouvements de translation rapides. Certains d'entre eux, les plus nombreux assurément, offraient le volume et l'aspect des parasites trouvés dans le milieu sanguin et comme eux ne présentaient aucun caractère apparent de structure. D'autres, plus volumineux, possédaient une ébauche d'organisation que l'on retrouvait progressivement mieux dessinée sur les vers plus grands, et complètement développée dans les formes adultes et sexuées, femelles fécondées et non fécondées, ou mâles. Des œufs aux diverses périodes de segmentation existaient en grand nombre, libres dans les matières fécales.

Les dessins représentés dans les planches ci-dessus traduisent, aussi fidèlement que possible, les constatations que nous avons faites.

II. — Étude morphologique et biologique.

Il est difficile, à vrai dire, d'être très exactement renseigné sur la structure intime de ces vers, qui, pour être bien étudiés, doivent être examinés vivants et sans aucune coloration. Les diverses méthodes colorantes ont en effet pour résultat de teinter uniformément le ver tout entier, d'en masquer ainsi les diverses parties constituantes : et lorsqu'on les examine à l'état de cadavres, l'imbibition par le liquide stercoral rend l'interprétation des détails encore plus délicate.

C'est seulement sur les êtres vivants qu'il est possible de se rendre compte, chez le mâle par exemple, de la disposition exacte du spicule et de ses mouvements; chez la femelle, des modifications de l'orifice vulvaire, et, sur les vers adultes, des alternatives de rétraction et d'allongement du tube œsophagien si vraisemblablement musculaire.

Les *anguillules femelles*, notablement plus volumineuses, atteignaient les dimensions moyennes de $1^{mm},290$ de longueur sur 60 à 84 μ de largeur (Oc. 2, obj. 3, Verick). Certaines étaient plus courtes ou plus étroites; la largeur dépendait, avant tout, du nombre des œufs renfermés dans l'utérus et du développement de ces œufs.

La forme des anguillules femelles est cylindrique; il suffit, en effet, de laisser glisser la lamelle sur la lame porte-objet pour voir alternativement la face ventrale ou la face dorsale du ver et distinguer ainsi d'une façon plus précise tantôt le système digestif, tantôt le système génital. Leur extrémité antérieure ou céphalique est un peu amincie, conique; l'extrémité postérieure ou caudale est effilée en pointe mince et filiforme, mais ne nous a jamais paru contournée en spirale. Leur enveloppe est lisse, transparente, non striée.

A l'orifice buccal dépourvu de tout appareil perforateur ou de crête chitineuse mais nettement limité par une cuticule plus épaisse, fait suite l'œsophage qui vient faire saillie dans le vestibule. Cet œsophage, qui représente la partie la plus visible, la mieux délimitée du tube digestif, est constitué par des parois vraisemblablement musculaires dont l'épaisseur, variable selon les points, détermine des renflements; il est traversé d'un canal central, aboutissant à la portion terminale ou *estomac*, dans lequel l'appareil de trituration se

remarque avec sa disposition en Y bien connue. A la portion bulbeuse de l'estomac fait suite l'intestin un peu élargi à l'entrée, et figuré par un canal central à parois minces peu visibles. Ce canal parcourt la longueur du corps sans décrire de sinuosités, limité de chaque côté par deux masses linéaires symétriques de granulations jaunes; il se termine à une certaine distance de l'extrémité caudale par un court rectum qui aboutit en définitive à un anus latéral figuré par un petit mamelon.

L'œsophage, grâce à ses parois musculaires, est susceptible d'allongement ou de rétraction; il n'en est pas de même de l'intestin qui se laisse assez facilement refouler ou déplacer. Les granulations disséminées en amas assez nettement circonscrits par des espaces linéaires très fins, paraissent de volume et de coloration différents; les plus volumineuses sont d'un jaune brun; moins nombreuses, elles sont disposées assez régulièrement le long de la paroi du ver et près de l'intestin; les autres, plus petites, de teinte jaune plus claire, parfois fusionnées, sont réunies en amas glandulaires.

La vulve, située au côté droit de l'anguillule, nous a toujours paru placée à peu près à égale distance de la tête et de la queue et même plus voisine de la tête chez toutes les femelles que nous avons pu examiner; elle est entourée d'un anneau musculaire. Elle donne accès dans une cavité utérine régulièrement contournée et formant deux prolongements, l'un céphalique, l'autre caudal. Le prolongement céphalique semble se terminer au niveau de l'estomac, le prolongement caudal se poursuit jusqu'au niveau du pore anal; l'un et l'autre se réunissent en un canal commun pour former le vagin et la vulve. A l'extrémité de chacun des culs-de-sac se trouve disposé un amas de granulations, considéré par les auteurs comme représentant l'ovaire.

Les *anguillules mâles*, moins volumineuses que les anguillules femelles (880 μ à 1 millim. de longueur sur 30 à 40 μ de largeur), possèdent un appareil buccal et un système digestif absolument comparable à celui de la femelle.

A la partie initiale de l'intestin, et proche de l'estomac, on note la présence d'un amas finement granuleux, de coloration gris foncé, assez allongé (largeur 20 μ, longueur 100 μ environ), que Bavay semble considérer comme le testicule. Il est difficile à notre avis de suivre le tube génital et d'en distinguer nettement les parties constituantes même sur l'animal vivant. On ne peut voir d'une façon précise que l'existence d'un spicule (nous n'avons pu en effet

en constater qu'un seul), sorte de pénis protractile long de 50 μ environ, creusé d'un canal et qui fait saillie hors du cloaque immédiatement en arrière du pore anal. Les mouvements de ce spicule se font dans une direction postéro-antérieure et autour d'un point fixe situé au niveau du cloaque; le spicule se recourbe en avant et semble maintenu dans cette situation par la tension d'une sorte de corde musculaire disposée en arrière de lui et dont un des points d'insertion se fait sur le spicule lui-même. A l'état de repos le spicule est renfermé dans le corps de l'être ou fait à peine saillie.

La constatation à l'œil nu des ondulations déterminées par l'anguillule stercorale adulte, *faite immédiatement après l'expulsion des matières fécales*, a une certaine importance. Elle témoigne *de l'existence dans l'intestin des formes adultes et* non *de leur développement exclusif dans les matières fécales hors de l'intestin de l'homme.* C'est là un point sur lequel nous aurons du reste à revenir, qui paraît confirmer l'opinion de Perroncito, fortement battue en brèche par les auteurs, de la génération simple de l'*anguillule stercorale* et du *parasitisme* possible de cette anguillule considérée le plus généralement comme la phase libre de l'*anguillule intestinale.*

Les *œufs*, que nous avons décrits dans la cavité utérine à des degrés différents de maturité, peuvent arriver à leur complet développement dans l'utérus même, comme en témoignent la présence d'œufs renfermant l'embryon vivant, ou la présence de l'embryon circulant dans la cavité utérine; l'anguillule stercorale se développe donc par viviparité. Il semble aussi que la reproduction puisse se faire par oviparité, car le nombre des œufs rencontrés libres dans les matières fécales est considérable.

A côté des formes adultes et des œufs on rencontre, en nombre variable, des *formes embryonnaires* plus ou moins avancées dans leur développement.

Interprétation des faits. — On pouvait tout d'abord être conduit à rapprocher ce fait, des faits déjà connus de filariose humaine, d'autant que les embryons constatés dans le sang ressemblaient beaucoup aux embryons de filaire, et que pareille constatation dans la circulation périphérique n'avait pu jusqu'à présent être faite que pour les filaires seules. La question se posait de savoir si l'on se trouvait en présence d'une variété nouvelle de filaire à ajouter à celles déjà nombreuses de Manson, de Firket, etc., ou s'il

convenait de rapporter aux formes adultes, trouvées dans l'intestin, l'origine des embryons circulant dans le sang.

Les dimensions des formes embryonnaires, avons-nous vu, étaient plus grandes que celles assignées aux embryons de filaire dont la longueur, dépassant rarement 200 μ, égale en moyenne 100 à 150 μ et la largeur 6 à 8 μ. A vrai dire, on a pu signaler des larves de filaires qui atteignaient jusqu'à 300 μ de longueur sur 11 μ de largeur. A admettre, d'autre part, la classification de Manson, basée surtout sur l'apparition périodique de la filaire dans la circulation périphérique, il ne pouvait s'agir dans notre cas de la *filaria nocturna*, ni de la *filaria diurna*, mais bien plutôt de la *filaria perstans*, puisque notre parasite, comme cette dernière, se rencontrait indifféremment aux diverses heures du jour et de la nuit. Or, la description donnée par Manson de la *filaria perstans* diffère quelque peu de l'embryon constaté par nous. La *filaria perstans* ne se rencontre pas généralement en grand nombre; ses dimensions ne dépassent guère 200 μ de longueur sur 4 μ d'épaisseur. Elle n'a pas de gaine, le prolongement caudal, au lieu d'être mince et très effilé, est court et comme tronqué, la grosse extrémité différente dans sa disposition possède un rostre protractile. Très mobile, du reste, et pouvant même présenter des mouvements de translation sur le porte-objet, elle jouirait, un peu plus que les autres variétés de filaires, de la faculté de s'allonger ou de se raccourcir. Il faut ajouter que cette variété de filaire, connue seulement dans sa forme embryonnaire, n'a été trouvée, jusqu'à présent du moins, que dans le sang des noirs du Bas-Congo et du vieux Calabar et qu'elle fait défaut chez les noirs des autres parties de l'Afrique. Il est à remarquer en dernier lieu que notre malade n'avait présenté aucune des manifestations qui se peuvent rencontrer chez les individus porteurs de la filaire, à savoir : abcès sous-cutanés, lymphangites, varices lymphatiques, épanchements chyliformes. Restait dès lors seule possible l'idée d'une nouvelle variété d'embryons de filaire, distincte des variétés de Firket et de Manson.

La question de la filariose comportait encore de nombreuses inconnues. Depuis les recherches de Manson, le type primitif de la *filaria sanguinis hominis* avait été subdivisé, par cet auteur, en plusieurs types correspondant soit à des variétés d'une même espèce, soit à des espèces différentes. Récemment encore, Firket, dans ses études de la filaire chez les noirs du Congo, décrivant

deux types de dimensions différentes, une filaire longue et une filaire courte, se demande s'il s'agit d'embryons d'espèces différentes ou de stades différents de l'évolution d'une même espèce; l'une ou l'autre de ces suppositions, d'après ses observations, lui paraît possible, sans que les faits soient toutefois assez nombreux pour autoriser une conclusion ferme. Toutes les hypothèses restent donc permises, en présence de cette incertitude. Si l'on admet que l'homme acquiert la filaire par l'ingestion de l'eau dans laquelle nagent les larves, on ignore encore ce que celles-ci deviennent après leur arrivée dans l'intestin. On ne sait si elles y séjournent quelque temps, jusqu'à leur passage à l'état adulte, ou bien si elles traversent la paroi intestinale tout en subissant une transformation. En ce qui regarde, par exemple, les embryons de filaire de grenouille, on ne connaît pas leur mode de pénétration dans le sang, tant que les filaires adultes ne sont pas contenues dans le système sanguin ou lymphatique. Peut-être cette pénétration se fait-elle à la faveur d'effractions vasculaires minimes, produites par les filaires adultes.

Dans les cas que nous venons d'étudier, les parasites du sang présentaient des caractères si identiques à ceux des embryons d'anguillules trouvés dans les matières fécales, qu'il était difficile de ne pas admettre que les premiers provenaient des anguillules stercorales et avaient pénétré dans le système circulatoire, après avoir pris naissance dans l'intestin. Cela était d'autant plus présumable que la fièvre présentée par le malade ayant cessé à la suite d'un traitement qui modifia en même temps la vitalité des anguillules stercorales, les embryons disparurent du sang et qu'il fut facile de retrouver, à la même époque dans les fèces, les traces de petites hémorragies intestinales, indices de ruptures vasculaires ou peut-être d'ulcérations intestinales. Nous étions donc en droit de signaler la présence dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale et la possibilité pour les embryons d'anguillules de prendre pour ainsi dire, à un moment donné, l'apparence de l'embryon de filaire.

Il faut convenir, du reste, que la biologie de l'anguillule stercorale, tout en étant mieux connue que celle de la filariose, reste encore incertaine sur quelques-uns de ses points. Alors que certains auteurs admettent que l'anguillule stercorale peut se trouver dans le tube digestif tout entier, dans le canal cholédoque, dans les conduits pancréatiques ou biliaires (Normand et Bavay);

d'autres — et ce sont, à vrai dire, les plus nombreux — pensent que l'anguillule stercorale doit être rayée de la liste des parasites de l'homme. Ce ver, malgré sa maturité sexuelle, ne représenterait qu'un état intermédiaire se développant librement et faisant partie du cycle évolutif de l'anguillule intestinale, seul parasite de l'homme; l'anguillule stercorale et l'anguillule intestinale ne pourraient coexister dans l'intestin de l'homme. Aussi, pour expliquer pourquoi Normand et Bavay ont pu trouver sur le cadavre l'anguillule stercorale en divers points du tube digestif, admet-on que les embryons nés de l'anguillule intestinale, restés dans l'intestin après la mort, peuvent se développer et donner naissance à l'anguillule stercorale, sans qu'on doive forcément en conclure que ces parasites existaient déjà dans l'intestin durant la vie, ou donnaient naissance aux larves expulsées avec les selles.

Il ne semble pas, à nous en rapporter à ce que nous avons pu constater par nous-même, que cette explication puisse servir à interpréter tous les faits, et, sans nier que l'anguillule stercorale ne soit une phase intermédiaire de l'anguillule intestinale, nous avons tendance à admettre avec Perroncito que l'anguillule stercorale peut être une espèce distincte. Grassi et Segré ont montré, du reste, que les larves dites rhabditoïdes, nées de l'anguillule intestinale, peuvent donner naissance directement à l'anguillule intestinale, sans passer par la phase : anguillule stercorale. La présence d'anguillules stercorales, adultes femelles ou mâles, constatée immédiatement aprés l'expulsion des féces, non seulement par les ondulations visibles à l'œil nu, mais encore par l'examen microscopique, l'absence constante d'anguillules intestinales, le nombre prodigieux d'œufs ou d'embryons de l'anguillule stercorale rejetés chaque jour avec les fèces et identiques à ceux qui se trouvent dans la cavité utérine de l'helminthe, montrent assez que l'anguillule stercorale peut subir son évolution biologique tout entière dans l'intestin. La résistance des œufs, la vitalité des diverses formes embryonnaires, permettent de supposer, d'autre part, le développement à l'état de liberté de l'anguillule stercorale.

La fiévre si particulière que notre malade a présentée à l'époque où les parasites étaient constatés dans le sang, et la disparition de ces derniers coïncidant avec la disparition de la fièvre elle-même, rendent vraisemblable l'hypothése que l'élévation de température était en rapport direct avec la présence des helminthes dans le sang. Il paraissait également légitime d'attri-

buer à la présence de l'anguillule stercorale, la diarrhée modérée dont le malade était atteint, et l'anémie dont l'existence était suffisamment démontrée par la diminution notable du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine.

La seule répétition des petites hémorragies intestinales, que nous avons pu pour notre part constater, peut contribuer à créer cet état d'anémie progressive. Quoi qu'il en soit, chez notre malade, l'amélioration de l'état général, l'atténuation de la diarrhée paraissent avoir coïncidé avec la diminution du nombre des anguillules et l'affaiblissement de leur vitalité, comme pouvait en témoigner l'expulsion d'un nombre de plus en plus grand de cadavres d'anguillules[1].

III. — Anguillulose expérimentale.

Il s'agit d'expériences faites chez la grenouille, hôte habituel d'un grand nombre de parasites, notamment d'une variété de némathelminthes voisine des anguillules, les filaires. Nous avions choisi cet animal dans le but de rechercher si, comme chez notre malade, nous ne pourrions observer le passage dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale, recherche rendue facile chez la grenouille par l'examen de la circulation de la membrane interdigitale.

Si nous n'avons pu faire cette constatation pour des raisons que nous signalerons tout à l'heure, nous avons réussi par contre à infecter toutes les grenouilles mises en expérience sauf une. Nous avons reproduit chez ces animaux toutes les formes évolutives de l'anguillule stercorale, mais d'une anguillule augmentée dans ses dimensions, dans son volume, *représentation géante*, pour ainsi dire, de l'anguillule stercorale.

Ces expériences ont été pratiquées dans les conditions suivantes : une parcelle d'éponge, de mie de pain de préférence, imbibée d'une petite quantité de fèces recueillies sur une lamelle, était introduite après vérification microscopique de la présence d'œufs d'embryons ou de formes adultes isolés ou réunis d'anguillules, dans l'estomac d'une première grenouille, celle-ci

1. Nous avons eu l'occasion d'observer, depuis la publication du premier mémoire, un malade venant de Madagascar qui avait été atteint là-bas de diarrhée avec *fièvre intermittente irrégulière* non justiciable des sels de quinine. L'examen des fèces nous permit de constater la présence de cadavres d'anguillule stercorale adulte.

était ensuite placée dans un bocal contenant de l'eau filtrée. Une deuxième grenouille était mise dans un deuxième bocal, dans l'eau duquel on déposait simplement la lame ou la lamelle enduite de fèces contaminées; une troisième était conservée comme témoin. Cinq séries de trois grenouilles furent ainsi mises en expérience, et chez la plupart d'entre elles les résultats furent identiques.

Tous les animaux infectés succombaient dans un laps de temps qui variait de un mois à un mois et demi, non sans avoir subi cet amaigrissement notable et présenté durant les derniers jours cette attitude, cette torpeur spéciale que nous avions constatée chez la première grenouille. Chez celles remises directement dans l'eau contaminée se manifestait dès les premiers jours une agitation véritablement folle, qui n'existait nullement chez les animaux témoins et était à peine marquée chez les animaux qui avaient subi l'ingestion artificielle.

A l'autopsie on notait l'existence d'une infiltration sous-cutanée et de sérosité péritonéale. L'intestin était plus ou moins rempli de matières fécales brunâtres ou rougeâtres, en certains points nettement hémorragiques, dans lesquelles l'examen microscopique décelait la présence d'un nombre considérable de parasites vivants, rappelant absolument l'aspect des formes adultes de l'anguillule stercorale décrites dans notre premier mémoire. Sur la plupart de ces anguillules, l'appareil digestif, l'appareil génital (utéro-vaginal) étaient nettement différenciés; il n'existait sur la plupart aucun indice de fécondation et, malgré des examens répétés, il nous fut impossible de découvrir la présence d'un ver mâle. Tous ces parasites étaient au même stade de développement; mais, fait qui ne fut pas sans nous étonner tout d'abord, des œufs en très grand nombre et *très volumineux* renfermaient des formes grandies et vivantes comme en pouvaient témoigner leurs mouvements, dans l'intérieur de la paroi ovulaire. La présence de ces œufs nous fut bientôt expliquée par la découverte de vers également vivants, mais de dimensions relativement considérables et très facilement visibles à l'œil nu. Ces vers répondaient, pour la plupart, à des femelles fécondées dont l'utérus renfermait des œufs aux divers stades de segmentation et un certain nombre d'embryons constatés déjà à l'état de liberté dans l'intestin de la grenouille. Certains d'entre les vers adultes non fécondés ne paraissaient pas présenter de conduit utéro-vaginal, mais nous n'avons pu retrouver l'existence de spicules qui nous eût permis d'affirmer

la présence cependant vraisemblable de parasites mâles. Ces vers, adultes ou embryons, existaient en nombre dans toutes les portions du tube digestif, les seconds beaucoup plus nombreux que les premiers, qui étaient rarement réunis plus de 6 à 8. On les trouvait surtout au niveau du gros intestin ou de la dernière portion de l'intestin grêle, mais on pouvait aussi les constater surtout chez les grenouilles placées dans l'eau contaminée, au niveau de l'œsophage ou dans les poumons.

Les dimensions de ces êtres adultes étaient, avons-nous dit, relativement considérables. Quand ils étaient étalés sur la lamelle on pouvait nettement différencier à l'œil sur les parties foncées du système digestif d'avec les parties plus claires de l'utérus vide ou rempli d'œufs. Leur longueur variait de 8 millimètres à 1 centimètre, l'un d'entre eux mesurait 12 millimètres; la largeur des femelles fécondées était, prise à la partie moyenne, de 130 μ, celle des femelles non fécondées était seulement de 110 à 120 μ. Les embryons mesuraient, comme les formes adultes de l'anguillule stercorale humaine, 1 millimètre de longueur sur 24 à 30 μ de largeur; quant aux œufs, ils atteignaient à leur degré complet de maturité 120 à 140 μ de longueur sur 45 μ de largeur. Certains de ces embryons étaient à l'état de cadavres, rétractés dans une gaine transparente. Cette gaine se retrouvait à vrai dire sur les formes adultes, où elle se distinguait par de nombreuses plicatures irrégulières; elle s'arrêtait au niveau de l'orifice buccal et était traversée par le prolongement caudal. Sur les cadavres desséchés, elle se brisait véritablement, et ses débris présentaient une ligne de rupture très nette. Le système digestif, de l'œsophage à l'anus, le système génital, la conformation générale du ver adulte étaient, en résumé, l'image *développée outre mesure* de l'anguillule stercorale humaine. Durant la même époque les grenouilles témoins conservées dans une eau non contaminée succombaient dans un laps de temps de deux mois et demi à trois mois, très amaigries, mais sans avoir présenté aucune des manifestations signalées plus haut. A l'autopsie on trouva à plusieurs reprises quelques infusoires, deux ou trois fois un parasite de l'espèce des distomes, jamais, entre parenthèses, de filaires et jamais aucune trace d'anguillules. L'intestin ne contenait pas de sang, les poumons étaient absolument normaux.

Nous n'avons pu reproduire, par la culture sur milieux habituels, le cycle évolutif de cette nouvelle variété d'anguillule stercorale.

Il résulte de ces recherches que la variété d'anguillule stercorale constatée par nous chez un homme atteint de diarrhée chronique des pays chauds peut se transmettre à la grenouille, aux dépens de laquelle elle peut vivre et subir un développement complet dans l'intestin comme en dehors de l'intestin. Cette anguillule stercorale suit, en effet, chez la grenouille une évolution exactement semblable à celle que nous avons signalée pour l'anguillule stercorale de l'homme. L'anguillule de la grenouille diffère seulement de l'anguillule de l'homme par sa taille, par la longueur relative des divers segments de son tube digestif, par ses dimensions exagérées qui permettent de mieux saisir et de confirmer tous les détails de structure figurés dans les dessins de la page 11. L'anguillulose de la grenouille, déterminée expérimentalement par l'ingestion d'anguillule stercorale humaine, répond à une variété que l'on peut appeler géante, qui, contrairement à la première, ne paraît exister, tout au moins dans ses formes adultes, qu'à l'état parasitaire et non à l'état libre. L'absence de ces formes adultes, dans l'eau contaminée, prouve en effet que l'habitat fourni dans nos expériences par la grenouille est absolument nécessaire à la reproduction de la forme adulte géante.

Les formes multiples de l'anguillule de la grenouille ne sont pas exclusivement des entozoaires, elles peuvent siéger, en effet, dans les diverses portions du tube digestif et dans d'autres régions de l'animal, notamment dans les poumons où les formes adultes peuvent être fécondées et donner naissance à des œufs ou à des embryons vivants; comme l'anguillule stercorale humaine, l'anguillule stercorale de la grenouille est ovo-vivipare.

La présence de ces anguillules dans l'intestin de la grenouille, détermine vraisemblablement une altération de la paroi intestinale avec érosions vasculaires, comme en témoigne la présence du sang mêlé aux fèces. L'existence de ces hémorragies intestinales prouve le rôle pathogène que les anguillules peuvent jouer sous certaines formes de diarrhée chronique où on les peut retrouver.

La non-constatation durant la vie dans les vaisseaux de la membrane inter digitale de la grenouille des formes embryonnaires, pourrait s'expliquer, selon nous, par leur volume même, trop grand assurément pour leur permettre de pénétrer dans les petits vaisseaux. Il ne semble pas toutefois que ces parasites soient hématozoaires habituels, mais bien plutôt hématozoaires facultatifs.

Ces observations sont un nouvel exemple de l'adaptation d'une espèce parasitaire organisée à un nouvel habitat, adaptation spéciale pouvant rapidement aboutir à la création d'un type de configuration exagérée dépassant, pour ainsi dire, les limites naturelles de l'espèce, mais conservant une structure identique.

L'anguillule stercorale, ou, plus justement, une variété répondant au type descriptif de *l'anguillule stercorale* et *non de l'anguillule intestinale* peut donc, sans passer par la phase de l'anguillule intestinale, donner directement naissance à deux variétés : l'une petite, parasite de l'homme ; l'autre géante, parasite facultatif de la grenouille. La génération simple et le parasitisme de l'anguillule stercorale nous semblent recevoir de ces faits une confirmation indiscutable. La famille des rhabdoménides ne renferme donc pas exclusivement des nématodes hétérogoniques.

La vitalité persistante des œufs et des formes embryonnaires de l'anguillule dans l'eau montre, en dernier lieu, le danger que peut présenter l'absorption d'une grande quantité de l'eau ainsi contaminée. Les anguillulides se comportent, en effet, comme la plupart des entozoaires et peuvent envahir l'organisme à la faveur des aliments liquides.

CONCLUSIONS SUR LE RÔLE DE L'ANGUILLULE STERCORALE EN PATHOLOGIE EXOTIQUE

Les constatations faites chez ce malade offrent un double intérêt au point de vue de l'histoire de l'anguillulose et de la filariose humaines.

1° Jusqu'ici on n'avait pas signalé dans le sang, d'embryons appartenant à l'anguillule stercorale.

2° On n'admettait pas, jusqu'alors, la présence des formes adultes de l'anguillule stercorale dans l'intestin de l'homme vivant.

Depuis quelques années on a découvert des formes variées d'embryons de filaires, entrevus dans la circulation et dans les organes, dont les formes adultes étaient absolument inconnues. Or, entre l'embryon de filaire et l'embryon de l'anguillule stercorale, il existe de telles analogies qu'il est légitime de décrire une phase filariforme possible de l'anguillule stercorale.

Cette hypothèse que mes observations me permettaient de poser, est devenue aujourd'hui classique.

Je sais par mon ami, le professeur Guiart, que ces notions sont aujourd'hui universellement admises par les parasitologues. Dans le précis de parasitologie de cet auteur, notamment (p. 425, 428-468); dans son livre récent sur les parasites inoculateurs de maladies (p. 252), mention est faite de ces idées.

Askanazy, professeur d'Anatomie pathologique à l'Université de Genève, a contribué surtout à les faire accepter en montrant que les anguillules pondent normalement leurs œufs dans la muqueuse intestinale. Les embryons qui en sortent, reviennent le plus souvent dans la lumière de l'intestin. Mais il peut arriver qu'ils continuent leur chemin et soient entraînés par les lymphatiques ou les veines. Ils arrivent ainsi accidentellement dans le sang, où ils peuvent simuler des embryons de filaire. Étant donnée la grande fréquence des embryons de filaire dans les pays chauds, il n'est pas douteux que des erreurs de diagnostic n'aient été faites fréquemment.

Semblable notion comporte, au point de vue de la pathologie coloniale, un intérêt pratique; mieux connue, elle permettra d'éviter des erreurs de diagnostic et de ne pas traiter pour filariose des malades atteints d'anguillulose, sur laquelle la thérapeutique a beaucoup plus de prise.

La seconde conclusion, également légitime, est que l'anguillule stercorale peut être comme l'anguillule intestinale parasite de l'homme, et peut accomplir seule son cycle biologique tout entier dans l'intestin comme hors de l'intestin. Elle n'est donc pas simplement, comme cela semble généralement admis, sauf par Perroncito, une phase libre de l'anguillule intestinale, seul parasite de l'homme.

Les expériences de culture de l'anguillule stercorale chez la grenouille, au moyen d'œufs ou d'embryons d'anguillule stercorale humaine, prouvent le danger des eaux ainsi contaminées. Le fait de la transformation de cette anguillule en une variété géante, offre un certain intérêt au point de vue de la biologie générale. Il est un nouvel exemple d'adaptation rapide d'êtres organisés à leur nouvel habitat.

Des parasites de l'intestin chez les malades atteints d'Érythème polymorphe. (*Presse Médicale*, 27 août 1910.)

Dans une note additionnelle au travail que j'ai publié avec mon interne M. Schœffer sur l'érythéme polymorphe, je relate les recherches faites en vue d'élucider l'étiologie et la pathogénie de ces érythémes, et notamment les résultats de l'examen des féces que je pratiquais depuis plusieurs mois sur ces malades. Chez n'importe quel sujet et dans n'importe quelle maladie, tout examen systématique des fèces peut révéler l'existence de parasites ou d'œufs de parasites dont les plus habituels sont les œufs de tricocéphale et d'ascaride. Il reste cependant, que l'importance ou la fréquence de ce parasitisme sont notablement supérieures dans les variétés d'érythéme polymorphe que dans les diverses maladies éruptives, ou j'ai également fait ces recherches. Le fait n'est pas constant, cela est vrai, puisque dans une observation que nous relatons, l'exploration fut négative. Il semble toutefois que, dans certain cas d'érythème polymorphe, le milieu intestinal soit tout au moins dans un état de pollution favorable au parasitisme, si tant est que ce parasitisme n'y participe point. L'inocuité des gros parasites intestinaux est une notion dont on a abusé et contre laquelle tendent à réagir certains auteurs (Blanchard, Guiart, Cade, etc.), contre laquelle plaident les faits de lombricose à forme typhoïde de Chauffard, de P. Marie, de César Loé et de Vermeulen. Même dans les cas où le lombric était trouvé chez des malades atteints de fiévre typhoïde, il n'est pas sûr que sa présence soit inoffensive. C'est ainsi que chez une femme atteinte d'une fiévre typhoïde, chez laquelle le séro-diagnostic ne devait être positif qu'à la seconde épreuve, les garde-robes renfermaient des œufs de tricocéphale et des œufs d'ascarides en grand nombre. Ces garde-robes restérent sanglantes jusqu'après l'expulsion de 2 lombrics provoquée par la médication thymolée. Il me paraît difficile de ne pas retenir des faits comme ceux que j'ai observés avec mon interne M. Gastinel, relatifs à 2 malades, l'un atteint d'érythème noueux, l'autre d'érythème vésiculeux, chez lequel on trouva à l'examen des fèces, pour le 1er, 102 œufs d'ascaride et 9 œufs de tricocéphale; chez le second 300 œufs

d'ascaride et 14 œufs de tricocéphale. Chez les deux la médication thymolée sembla atténuer, plus rapidement qu'il n'est habituel, les poussées d'érythème, en même temps que diminuaient la proportion des œufs de parasites.

De ces constatations faut-il rapprocher les recherches d'Alessandrini et Paoluci, concernant la toxicité des ascarides et qui ont montré que ces vers sécrètent et renferment dans leur cavité générale une substance volatile acide exerçant une action fortement urticariante sur la peau et la muqueuse conjonctivale.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Traité de Pathologie générale, publié par MM. Bouchard et Roger (Masson et Cie, Paris).

Collaboration au tome II du Traité pour la partie de ce tome traitant de l'étiologie générale des maladies infectieuses et parasitaires. Cet article, qui comprendra environ 150 pages, traite des habitats des bactéries et des parasites et des conditions qui, hors l'économie ou dans l'économie, favorisent leur développement, créent l'état endémique ou épidémique, facilitent l'invasion de l'organisme et l'action pathogène.

Le Tétanos, Étude expérimentale, clinique et thérapeutique. (*Semaine médicale*, 25 mars 1893.)

Cette étude est une mise au point des documents bactériologiques, expérimentaux et cliniques qui venaient de transformer l'histoire du tétanos. La découverte du Nicolaier, l'isolement en cultures par Kitasato du bacille de Nicolaier, la détermination des habitats de ce bacille, de sa symbiose; la réalisation de la maladie par l'inoculation de terres souillées, de cultures pures ou de toxines tétaniques; l'affirmation des propriétés antitoxiques du sérum, éclairaient rapidement les points encore obscurs de l'étiologie et de la pathogénie de cette maladie infectieuse. Mention est également faite des essais cliniques et expérimentaux permettant de prévoir l'action préventive sinon curative du sérum antitétanique.

Observation (communiquée à M. Basset pour sa thèse, Paris, 1895). **Sur les formes atténuées de l'infection puerpérale.**

Il s'agit d'une jeune femme qui, atteinte après son accouchement d'une forme légère de fièvre puerpérale, présenta successivement un abcès du sein à streptocoques, puis une angine pultacée à streptocoques. C'était là un exemple des modalités atténuées de l'infection puerpérale, et de l'atténuation successive sur un même organisme, de la virulence du streptocoque pyogène.

Sur un cas de dothiénentérie avec présence du bacille d'Eberth dans le sang de la circulation générale. (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1895.)

Les nombreuses tentatives en vue d'isoler le bacille d'Eberth du sang des typhiques avaient échoué dans la presque totalité des cas; aussi disait-on que le bacille d'Eberth n'est pas un véritable parasite du sang, et que, s'il pénètre dans la circulation générale, il y séjourne peu; il se cantonne, disait Wissokowitch, dans les organes. Or, chez un jeune homme entré dans le service du professeur Potain pour une dothiénentérie dont l'évolution fut régulière, mais dont le diagnostic au début paraissait incertain, j'ai obtenu au 16e jour de la maladie, avec le sang prélevé directement d'une veine de l'avant-bras, des cultures pures de bacilles d'Eberth, que j'ai pu différencier d'avec le bacille coli par *toutes les réactions connues*. Ce fait prouve donc que le bacille d'Eberth peut exister et séjourner dans le sang à une période de la dothiénentérie où l'ulcération des plaques de Peyer a pu faciliter son exode.

Cette observation fut le premier fait signalé, à notre connaissance, de présence de bacilles d'Eberth dans le sang. Poursuivant vers cette époque l'étude des infections secondaires dans la tuberculose, j'avais montré que, pour obtenir des hémocultures microbiennes positives, il convenait de disposer dans un grand nombre de tubes une petite proportion de sang suspect, de façon à empêcher la continuation *in vitro* de l'action bactéricide du sérum sanguin sur des éléments microbiens, en général affaiblis par leur séjour dans

le milieu sanguin. Les recherches de MM. Sacquépée et Courmont sont venues justifier; d'une part l'utilité de la technique; d'autre part la valeur diagnostique de la recherche du bacille d'Eberth dans le sang.

Hémoculture dans les Érythèmes polymorphes. En collaboration avec M. H. Schœffer. (*Presse Médicale*, 27 août 1910.)

Dans une note annexée au travail que j'ai publié, avec mon interne M. Schœffer, sur les complications cardiaques observées au cours des diverses variétés de l'Érythème polymorphe, je mentionne que l'hémoculture (par piqûre aseptique d'une veine superficielle de l'avant-bras et dissémination en milieux aérobies abondants de petites proportions de sang), a été pratiquée chez dix malades environ, choisis parmi les plus sérieusement atteints. Les résultats ont toujours été négatifs.

OREILLONS

Contribution à son étude étiologique et pathogénique.
(En collaboration avec M. Ch. Esmein.)

I. **Recherches bactériologiques sur les oreillons.** (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LX, 803-806, 1906.)

II. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LX, 853-855, 1906.

III. **Séro-agglutination dans les oreillons.** (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LX, 897-898, 1906.)

I. — Constatation d'un microcoque. — Étude biologique.

De 1904 à 1906, nous avons pratiqué systématiquement chez les malades atteints d'oreillons, l'hémoculture. Cette hémoculture a été faite sur 45 malades. Le sang recueilli par piqûre aseptique, d'une veine superficielle du pli du coude, était réparti en petites proportions dans des ballons ou des tubes de gélose, de bouillon, etc. La répartition dans les milieux de culture était pratiquée soit avec le sang total, soit avec le sang défibriné. La salive et divers

liquides pathologiques des malades atteints d'oreillons, étaient également examinés; la salive était recueillie par le cathétérisme du canal de Stenon.

L'hémoculture a permis de déceler, 30 fois, un micrococque à l'état de pureté; 2 fois ce micrococque associé au streptocoque; 1 fois à un bacille (fig. 9).

Ce micrococque fut retrouvé, dans des furoncles et abcès de la fesse, dans

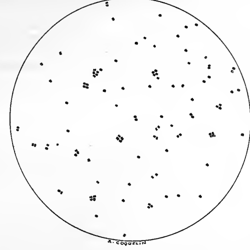


Fig. 9. — Micrococque constaté par hémoculture dans les oreillons. Culture dans le bouillon âgée de 48 heures.

le liquide céphalo-rachidien d'un oreillard atteint d'une forme légère de méningite cérébro-spinale.

L'étude biologique de ce micrococque, permet de le rapprocher du micrococque constaté par MM. Laveran et Catrin, en 1892; par MM. Ferré, Burguet et Antony, par Mecray et Walsh, en 1896; par Michaelis et Bein, en 1897; par M. Carrière, en 1902. Il nous a paru que ce microorganisme, non identifié par les auteurs précédents, appartenait à la variété des micrococques tétragènes septiques et que les oreillons pouvaient être considérés comme la conséquence d'une infection tétragénique atténuée.

Pareille hypothèse ne serait point de prime abord invraisemblable, étant donné, d'une part, le caractère épidémique nettement localisé de certaines infections tétragéniques, étant donné, d'autre part, que le tétragéne détermine généralement des lésions locales siégeant au niveau des orifices naturels ou dans des régions ou organes en rapport direct ou de contiguïté avec ces orifices.

Un bactériologiste russe, M. Korentschewsky, à qui j'envoyais des échantillons du microcoque que nous avions constaté dans les oreillons, et qu'il voulait contrôler avec celui qu'il avait trouvé lui-même, a confirmé nos résultats tout en apportant une proportion d'hémocultures positives, inférieure à celle que nous avions observée. Des recherches ultérieures, nous donnent à supposer que la proportion de Korentschewsky se rapproche plus que la nôtre de la vérité.

II. — Étude expérimentale.

Avec le microcoque trouvé dans les oreillons nous avons déterminé des lésions expérimentales.

Nos expériences ont eu lieu sur le cobaye et le lapin, acccssoirement sur le rat blanc et le singe.

Une premiére série d'expériences (assimilable aux expériences de MM. Laveran et Catrin) fut négative. Cela pouvait s'expliquer, par une atténuation de virulence du microcoque ou par la dose insuffisante de culture inoculée.

Dans une deuxième série d'expériences, faites avec des doses plus considérables, et avec un microbe exalté par passages successifs sur l'animal, les résultats furent positifs. Nous avons pu reproduire ainsi des lésions sous-cutanées, séreuses, analogues à celles que l'un de nous, en 1895, avaient obtenues avec une variété de microcoque tétragène septique.

En dehors de ces lésions, s'observait une congestion intense de tous les viscères (intestin, rate, foie et surtout pancréas) du genre de celles qui ont été publiées dans certains cas de septicémie tétragénique humaine et aussi d'infection généralisée ourlienne.

Aprés avoir ainsi réalisé des lésions qui semblaient confirmer l'assimilation que nous avions faite du M. trouvé dans les oreillons avec une variété de

M. tétragène, nous avons recherché si sur des cobayes mâles nous ne pourrions pas réaliser par inoculation intra-péritonéale (procédé de Straus pour le diagnostic de la morve) des lésions testiculaires. Sur 7 cobayes, 4 présentèrent un gonflement testiculaire évident. Dans ces 4 cas l'examen montra avec un léger épanchement de la vaginale, une congestion intense, comme œdémateuse des deux testicules.

L'étude histologique des lésions du foie, de la rate, du pancréas a donné des résultats assimilables aux constatations rapportées par MM. Lemoine et Lapasset en 1905, lors d'une autopsie d'un cas d'oreillons, dans lequel ils avaient observé la congestion généralisée des viscères.

Sans vouloir forcer l'interprétation des faits nous avons tenu à les enregistrer — par suite de l'analogie de localisation et de nature qui nous a paru exister entre les lésions expérimentales que nous avions déterminées et les lésions observées dans des oreillons humains.

III. — Séro-agglutination.

L'étude de la séro-agglutination recherchée avec le sérum de malades atteints d'oreillons a donné des résultats confirmatifs. 11 fois sur 12, le séro-diagnostic a été positif, le titre de l'agglutination variant de 1 pour 50 à 1 pour 300. La culture agglutinée, examinée par rapport à un tube témoin, se précipite en flocons de taille variable dans un liquide éclairci; macroscopiquement on constate de gros placards.

L'aspect de la préparation ressemble à celui déterminé dans les préparations du séro-diagnostic du pneumocoque.

Cette séro-agglutination a été négative avec le sérum d'individus normaux ou avec le sérum de sujets atteints d'autres affections ou maladies.

Ces résultats ont été confirmés dans leur intégralité par M. Korentschewsky. (*Zur Bakteriologie des Parotitis epidemica. Centralbl. für Bakt.*, XLIV, 394-407, 1907). M. Dopter, chez un malade qui avait succombé à l'infection ourlienne, a retrouvé dans le testicule un microorganisme ressemblant à celui que nous avons décrit. Pour notre part, tout en n'ayant pas renouvelé des recherches aussi systématiques que les premières, nous l'avons retrouvé

trois fois[1], et chaque fois dans des conditions de vitalité réduite qui témoignent qu'il s'agit d'infection sanguine accidentelle et non de septicémie proprement dite, pour la majorité des cas, tout au moins.

La proportion importante de nos constatations du début ne peut cependant s'expliquer par une erreur de technique, de stérilisation insuffisante par exemple, dans un milieu où le microorganisme était abondamment manié. Nous avons montré que ce microorganisme était tué par le chauffage à 60°, et que l'ensemencement de l'eau contenue dans une seringue, en apparence insuffisamment stérilisée, ne donnait jamais de culture.

La concordance de nos constatations bactériologiques avec celles qui les ont précédées, les résultats de nos hémocultures, ceux de Korentschewsky, sans pouvoir imposer une conclusion définitive, témoignent cependant en faveur de notre interprétation.

TUBERCULOSE.

En dehors des études ci-dessous résumées ont été poursuivies un certain nombre de recherches bactériologiques, anatomo-cliniques et thérapeutiques qui sont mentionnées par ailleurs.

Infections secondaires sanguines dans la tuberculose pulmonaire, plus particulièrement dans la tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse.

Dissertation inaugurale, 1894.

I. *Mémoire présenté à la Faculté.* Prix Behier, 1897.

II. *Comptes rendus du Congrès international de Médecine de Paris*, XIIIe session, 1900.

III. **Sur la pénétration dans le sang de microorganismes d'infection secondaire au cours de la tuberculose pulmonaire chronique.** (*Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 1901.)

Ces diverses recherches que nous résumerons brièvement ont trait : 1° à

1. Nous l'avons retrouvé récemment dans des recherches plus systématiques et en utilisant les procédés de culture du début. J'ai repris avec mon interne, M. Maillet, l'étude expérimentale de ce microcoque.

la constatation des microbes d'infection secondaire chez les tuberculeux, notamment chez les tuberculeux pulmonaires chroniques.

2° Aux rapports du processus tuberculeux envisagé en tant que processus localisé aux poumons ou en tant que processus spécifique et des infections secondaires. Sont rappelées : les expériences de Babès, de Klein, les nôtres sur l'action favorisante de la tuberculine à l'égard des infections secondaires;

3° Au rôle que ces infections ou toxi-infections secondaires peuvent jouer à l'égard de la tuberculose pulmonaire : tel leur rôle dans les processus inflammatoires juxta-tuberculeux, dans le processus ulcéreux, dans la détermination de la fièvre hectique avec les conséquences pronostiques et thérapeutiques qui en découlent.

Accessoirement nous mentionnons la possibilité d'une toxi-infection d'origine intestinale pour expliquer l'existence d'un syndrome terminal qu'il nous a été donné d'observer chez des tuberculeux cavitaires atteints d'une lésion ulcéreuse de l'intestin, plus particulièrement du gros intestin. Il s'agit de malades qui, dyspnéiques, et en proie aux souffrances que provoque l'état désolant dans lequel ils se trouvent, passent sans raison aucune et en l'espace de quelques heures à un état d'assoupissement paisible, d'indifférence et de quasi-hébétude tout à fait caractéristique. Ils répondent qu'ils ne souffrent plus, qu'ils vont beaucoup mieux que la veille. Cette sorte de quiétude terminale, bien distincte de l'euphorie habituelle à certains tuberculeux, forme un contraste frappant avec le tableau si grave en apparence qui existait peu auparavant; elle est l'indice d'une fin rapide; en pareil cas, les phénomènes généraux ou physiques ne sont pas modifiés, seule la diarrhée qui pouvait exister disparaît. A l'autopsie on trouve toujours une tuberculose intestinale à localisation cæcale surtout prononcée.

4° A la réalité de l'infection sanguine, aux conditions qui peuvent la favoriser, au rôle que ces infections sanguines peuvent jouer dans la détermination de certains symptômes et de certaines complications.

I

Relativement à la réalité de l'infection sanguine, les controverses subsistaient en présence des résultats opposés obtenus par les expérimentateurs,

dont les recherches étaient constamment négatives ou presque constamment positives. A vrai dire, on reprochait aux expérimentateurs heureux de recueillir le sang par la piqûre du doigt ou la ventouse scarifiée, procédés insuffisamment aseptiques. Le procédé de Straus de la piqûre d'une veine superficielle de l'avant-bras que cet auteur venait de faire connaître n'était pas passible des mêmes reproches à condition, comme je l'expose plus loin, de ne pas répartir trop abondamment dans les milieux de culture le sang recueilli.

L'existence des infections secondaires au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, à une période avancée, à la phase d'ulcération, n'est pas douteuse, mais elle est relativement rare. Sur 53 tuberculeux, fébricitants et phtisiques, atteints de tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse, parfois d'ulcérations tuberculeuses de l'intestin, j'ai eu 9 fois un résultat positif par la technique de Straus (piqûre aseptique d'une veine superficielle de l'avant-bras).

J'ai montré que les faits absolument négatifs de certains auteurs se pouvaient expliquer par l'introduction d'une trop grande quantité de sang dans un trop petit nombre de tubes. Les unités microbiennes recueillies donnent une culture en général tardive et discrète; elles sont certainement de vitalité atténuée. Dans de telles conditions il est permis de penser que le sang ajouté en trop grandes proportions s'oppose, dans une certaine mesure, au développement de colonies microbiennes déjà affaiblies par leur séjour dans le milieu sanguin.

II

Cette pénétration dans le sang d'agents microbiens étant hors de doute, peut-on admettre que, dans certaines conditions d'exaltation de virulence ou d'appropriation de terrain, ces microbes puissent déterminer une infection générale, une septico-pyohémie, ou faut-il penser avec Beco qu'il s'agit là d'une invasion purement accidentelle et inoffensive?

Si malgré toutes les conditions favorables, le plus généralement, l'invasion sanguine constitue un état de microbisme latent où l'agent infectieux vit de sa vie saprophytique et succombe après un délai variable dans le milieu sanguin, il peut, les circonstances aidant, déterminer un véritable état de septico-pyohémie. Je fais allusion aux observations d'endocardites par infection

secondaire que j'ai rapportées en même temps que d'autres auteurs, aux observations de phlébite ou de thrombose, aux observations de septicémie à streptocoques plus particulièrement. Si l'influence de ces embolies bactériennes est à peu près nulle en ce qui regarde la fièvre hectique, il ne semble pas qu'il en soit de même pour ces poussées fébriles qui parfois si soudainement et sans raison apparente surviennent chez les tuberculeux.

III

Il n'y a guère lieu de s'étonner de la possibilité de cette invasion sanguine étant données toutes les conditions qui peuvent favoriser cet exode microbien : lésion d'un organe, habitat normal de microbes d'infection secondaire, processus ulcéreux, hyperthermie, asphyxie progressive, intoxication générale de l'économie, cachexie.

Action de la tuberculine sur les agents infectieux secondaires habituels.

Dans des expériences relatives au rôle favorisant du poison tuberculeux sur les microorganismes, agents habituels d'infection secondaire, j'ai vérifié et confirmé les expériences de Klein sur l'exaltation de certains microbes par la tuberculine. Ce que Klein avait fait pour le streptocoque, je l'ai fait pour le tétragène, le staphylocoque doré, le bacille commun du côlon, et aussi pour le streptocoque. J'ai pu voir dans une série d'expériences sur le lapin 1° que l'injection de tuberculine (la 1re tuberculine de Koch) précédant ou suivant l'injection intra-veineuse de ces microorganismes entraînait la mort de l'animal, alors que les lapins inoculés seulement avec une dose comparable des cultures de ces microorganismes résistaient.

Conclusions

En définitive, l'observation clinique et la médecine expérimentale s'accordent à démontrer l'existence de l'infection sanguine au cours de la tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse par des agents microbiens autres que

le bacille tuberculeux. Elles prouvent que cet exode, souvent inoffensif, n'est pas indifférent, que dans son expression minima il peut ajouter à la symptomatologie de la tuberculose, déterminer notamment des exacerbations fébriles soudaines, et que, dans certaines conditions de virulence exaltée ou de terrain favorable, il peut entraîner des accidents plus sérieux, voire de véritables septico-pyohémies.

Observations et documents sur l'influence des affections à streptocoques sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

J'ai communiqué à M. Wateau, pour sa thèse (Paris, 1894), des faits et documents relatifs à la question de l'érysipèle dit *salutaire*.

S'il est vrai que, dans certaines observations, une tuberculose cutanée, le lupus par exemple, a paru réellement influencée dans un sens favorable par l'évolution intercurrente d'un érysipèle; qu'un abcès froid (obs. de Verneuil et de Baretta), a pu subir d'heureuses modifications et guérir à la suite d'irruption de microbes pyogènes, les faits sont en réalité peu nombreux. Aussi ne vient-il plus à l'idée de personne d'exposer, comme on le faisait autrefois, à la contagion de l'érysipèle, ou, comme on a pu le tenter, à l'infection streptococcique expérimentale, les personnes atteintes de lésions scrofuleuses torpides. Les faits ayant trait à l'influence favorable de l'érysipèle sur une lésion tuberculeuse éloignée (tuberculose pulmonaire) ne tiennent pas devant ceux beaucoup plus nombreux où la tuberculose a subi, du fait de l'érysipèle, une aggravation notable. On connaît, par contre, le rôle manifeste de l'infection streptococcienne dans la pathogénie des inflammations circumcaséeuses, de certaines variétés des formes aiguës de la tuberculose. L'expérimentation a montré, d'autre part, l'action du poison tuberculeux sur les streptocoques.

Si donc le streptocoque inoculé au niveau d'une tuberculose cutanée peut, au même titre que le vésicatoire, que la tuberculine, déterminer une réaction inflammatoire vive qui activera le processus curateur, il ne peut nullement être considéré comme un microorganisme antagoniste du bacille tuberculeux.

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE AIGUË A MÉNINGOCOQUES

En dehors de ce travail, l'étude sur la méningite cérébro-spinale à méningocoques a comporté des recherches qui sont mentionnées dans plusieurs chapitres de cet exposé.

Vingt-trois cas de méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques traités par le sérum anti-méningococcique. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 21 mai 1909.)

L'hôpital Claude-Bernard ayant été désigné pour recueillir les malades atteints de méningite cérébro-spinale épidémique, durant l'épidémie de mars-avril-mai 1909, j'ai recueilli, avec mes internes MM. Duvoir, Schœffer, Stévenin, un certain nombre d'observations qui, tant au point de vue clinique que thérapeutique, semblaient offrir quelques indications intéressantes.

28 cas furent soignés d'avril à mai, dont 23 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques, survenue chez des enfants, plus particulièrement chez des adultes des deux sexes ou des adolescents. Sur ces 23 cas traités par la méthode sérothérapique, il y eut 16 guérisons. Sur les 7 morts, 2 seulement peuvent être retenues dans lesquelles le sérum donné à doses suffisantes a paru impuissant : il s'agissait de formes cérébrales d'emblée graves.

Les faits relevés ont été les suivants :

Absence de notion de contagiosité.

Au point de vue clinique : l'absence presque absolue de phénomènes de catarrhe naso-pharyngien ;

La fréquence des formes exclusivement spinales ;

Dans ces formes, le paradoxe d'une affection grave avec localisations multiples, et d'un état général apparemment satisfaisant, d'une intégrité intellectuelle absolue, même d'une intelligence avivée, d'un état gastro-intestinal normal ;

L'augmentation du volume du foie et de la rate (vérifications nécropsiques) ;

L'élévation relative assez fréquente de la pression artérielle au maximum de la fièvre et du syndrome nerveux; la chute de la pression avec amélioration de la fièvre et des phénomènes généraux;

La purulence habituelle du liquide (2 cas seulement, avec liquide clair) avec polynucléose et présence habituelle de méningocoques.

Au point de vue pronostique :

La gravité des formes cérébrales;

L'absence de relations entre l'intensité de purulence du liquide céphalo-rachidien et l'intensité de la maladie. Celle-ci dépend plutôt de la localisation du processus inflammatoire.

La gravité plus grande des méningites cérébro-spinales des enfants ou des formes traitées trop tardivement au point de vue thérapeutique.

La méthode de M. Netter, préconisant le traitement systématique, durant les quatre premiers jours, ne répond pas à des indications aussi absolues, chez l'adulte que chez l'enfant. Dans nombre de cas, une seule injection, deux, trois ont suffi. La chute absolue de la température, rapprochée de l'analyse des symptômes, nous a toujours paru un indice suffisant de cessation de la sérothérapie.

Sans vouloir conclure à la supériorité de l'un ou de l'autre des sérums employés (le sérum de Flexner et le sérum de Dopter ayant fourni un pourcentage équivalent de succès et d'éruptions bénignes), l'efficacité de la méthode sérothérapique n'est pas discutable. Elle repose sur l'atténuation rapide des phénomènes nerveux et des phénomènes généraux, la clarification du liquide céphalo-rachidien, la disparition progressive des polynucléaires et des méningocoques, la diminution certaine des complications ou séquelles.

Nous avons pu, depuis la publication de ce travail, revoir quelques-uns de nos malades, dans les quelques mois qui ont suivi leur séjour à l'hôpital. Certains ne gardaient aucune trace de leur maladie infectieuse, d'autres conservaient une certaine lassitude, une fatigabilité plus facile. Une jeune fille âgée de 14 ans et demi, revue un an après la méningite et qui fut assez difficile à soigner pendant sa maladie, semble être devenue dans la suite, plus exigeante, plus méchante, a de violentes crises de colère.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES SUR LA VARIOLE ET SUR LA VARIOLO-VACCINE

Depuis l'année 1906, avec mes internes, MM. Tanon et Duvoir, et depuis l'année 1908 avec la collaboration étroite du regretté Kelsch, directeur de l'Institut vaccinal de l'Académie de médecine, de M. le docteur Camus, son

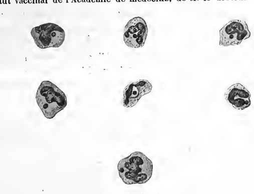


Fig. 10. — Polynucléaires avec les inclusions dans la variole humaine.

chef des travaux, je poursuivais l'étude clinique, expérimentale et thérapeutique de la variole, l'étude expérimentale de la variolo-vaccine.

L'ensemble de ces recherches qui se continuent encore aujourd'hui — interrompues seulement pendant de longues périodes, en raison de l'absence de cas de variole et de défaut de lymphe variolique — se complètent de l'étude des varioles animales, notamment de la clavelée. Elles nous ont permis de recueillir relativement à l'épidémiologie, aux lésions viscérales, à l'action de la vaccine, à la thérapeutique de la variole, des documents, les uns encore inédits, les autres publiés ou en cours de publication et consignés ci-après.

Réserve faite des expériences sur la variolo-vaccine et sur la variolisation du lapin et du singe où se trouvent résumées les résultats de quelques recher-

ches hématologiques, je mentionnerai simplement ici, relativement à *l'étude du sang des varioleux*, les constatations reproduites dans les deux dessins des fig. 10 et 11.

J'ai observé avec mon interne M. Duvoir à diverses reprises, dans le sang des malades atteints de varioles graves, en particulier de varioles hémorragiques, des formations un peu particulières sur lesquelles certains

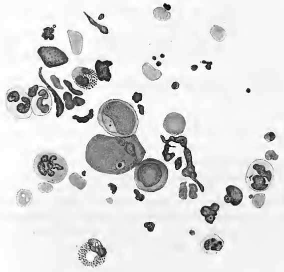


Fig. 11. — Inclusion dans la variole expérimentale.

auteurs italiens ont attiré récemment l'attention. Il s'agit de polynucléaires neutrophiles (fig. 10) contenant de véritables inclusions cellulaires qui se colorent en bleu vert par le « Marino ». La nature de ces inclusions n'a pu être donnée par les hématologistes à qui nous avons soumis les préparations.

Nous signalerons seulement que, malgré des examens répétés, jamais nous n'avons pu les retrouver dans aucune autre maladie.

Par contre, dans le liquide purulent qui recouvrait la carapace variolique d'un lapin existait une inclusion de même aspect et de même réaction colorante; cette inclusion (fig. 11) se retrouvait dans une pustule variolique.

ÉTUDES SUR LA VARIOLO-VACCINE

En collaboration avec MM. Kelsch, Camus, Tanon, Duvoir.

I. *Bulletins de l'Académie de médecine*, 6 juillet 1909.

II. *Gazette des hôpitaux*, janvier 1910.

III. *Bulletins de l'Académie de médecine*, 19 juillet 1910.

IV-V. Mémoires. In *Journal de physiologie et de pathologie générales*, 742-757, 765-789; septembre 1910.

Une partie des résultats a fait l'objet également du mémoire de médaille d'or, et de la thèse inaugurale de M. Duvoir.

Les travaux de la Commission lyonnaise, ceux du Professeur Chauveau avaient fixé l'opinion en France sur la non-identité de la variole et de la vaccine et cela malgré les tentatives heureuses, entre 1890-1892, de Voigt, de Fischer, d'Eternod, Haccius et Pfeiffer.

Si la doctrine de la dualité est défendue en France; en Angleterre, en Suisse, et surtout en Allemagne, l'identité de la variole et de la vaccine est acceptée sans conteste et, en Allemagne notamment, la loi autorise les producteurs de pulpe vaccinale à renouveler leur semence avec la variolo-vaccine.

Il n'est donc pas de questions qui aient abouti à des solutions aussi radicalement contradictoires en deçà et au delà des Vosges.

I

Première série d'expériences.

Les premières expériences poursuivies en vue de pénétrer ce mystère sont de deux ordres.

I. Inoculations varioliques à des génisses à l'hôpital Claude-Bernard.

II. Inoculation à blanc à des génisses à l'Institut vaccinal.

I. — Inoculations varioliques.

L'inoculation variolique aux génisses fut pratiquée à l'hôpital Claude-Bernard, loin de tout centre vaccinogène, afin de ne pas exposer le virus variolique a être contaminé par le vaccin. Du 19 février 1908 au 11 juin 1909, 9 génisses furent inoculées avec des produits divers (lymphe transparente ou opaque, ancienne ou récente, sérosité purulente extraite de phlyctènes, croûtes fraîches ou conservées depuis plus longtemps et converties au moment de l'emploi en une sorte d'électuaire par broyage avec la glycérine).

Les animaux étaient inoculés sur le flanc avec les procédés et les précautions en usage dans la culture vaccinale.

Voici le résumé sommaire des faits : sur les 8 génisses, 2 seulement ont eu à la suite de la variolisation : l'une, une éruption papulo-érythémateuse; la deuxième, une poussée de vésicules miliaires; chez les six autres, le champ d'inoculation est resté sans aucune apparence morbide. Mais toutes, à l'exception d'une seule, se sont montrées ultérieurement plus ou moins réfractaires à l'inoculation vaccinale d'épreuve.

Sur les lapins inoculés simultanément soit par M. Kelsch, soit par moi avec mon interne M. Duvoir, la réaction cutanée à la suite de la variolisation à été nulle ou sans aucun caractère de spécificité et l'immunisation à l'inoculation vaccinale ultérieure, totale ou partielle, selon la voie d'introduction du vaccin (sous-cutanée, digestive, intra-veineuse, intra-trachéale).

Ce résultat n'était point fait pour solutionner le problème, c'est alors que les expériences d'inoculations à blanc furent pratiquées.

II. — Inoculations a blanc.

Ces expériences furent faites sous l'empire de cette préoccupation que nombre des recherches positives faites à l'étranger sur la variolo-vaccine semblent avoir eu lieu dans les Instituts de vaccine même, c'est-à-dire dans des milieux où les génisses fortement réceptives pour la vaccine semblent courir de grandes chances de s'infecter spontanément. Elles ont consisté à réaliser avec préméditation l'infection vaccinale spontanée; trois génisses

furent inoculées à blanc, c'est-à-dire ne reçurent que de la glycérine dans les 60 ou 80 scarifications faites comme d'habitude sur le flanc, après quoi elles furent placées à l'étable désinfectée des génisses vaccinifères. Or, chez les 3 animaux entre le 5e et le 11e jour, au niveau des scarifications, apparurent 1, 8, 7 pustules réalisant une éruption vaccinale, discrète à la vérité mais typique, qui inoculée au lapin et au veau a déterminé une éruption nette avec immunisation absolue contre des inoculations vaccinales ultérieures. (Pl. I.)

Si l'on avait mélangé du pus variolique à la glycérine dont était chargée la lancette, nous n'eussions pas hésité à proclamer que nous avions créé une souche de variolo-vaccine, d'autant que c'est sous l'apparence de cette pustulation discrète et éparse qu'elle est apparue aux yeux de ceux qui l'ont décrite.

Il résulte de ces expériences ce premier enseignement : qu'il ne faut pas tenter de faire de la variolo-vaccine dans un milieu vaccinogène, sous peine de s'exposer à des chances d'erreur graves. Elles introduisent dans le débat un facteur dont l'expérimentation n'a pas le droit de se désintéresser.

Si en principe nous acceptons l'unicité primordiale des deux virus, nous ne devons point compter encore sur le variolo-vaccin pour renouveler les semences vaccinales et il convient que les tentatives de transmission de la variole dans les Instituts vaccinogènes soient entourés, selon le conseil de M. le D^r^ Mœvius, de précautions plus rigoureuses que celles mises en pratique jusqu'à présent.

Les faits de vaccination spontanée que nous avons exposés devaient trouver un nouvel appui dans les expériences rapportées à l'Académie de médecine (séance du 20 juillet 1909) par le Dr Gauducheau, médecin des troupes coloniales à Hanoï. Notre confrère exposait : 1° qu'il avait réussi a inoculer la vaccine au bufflon par simple piqûre de mouche, et que toutes les fois que les animaux sont tenus au parc pendant plusieurs jours avant de servir aux inoculations ils prennent spontanément l'immunité ; 2° qu'il n'avait pu varioliser le bufflon, même en se servant d'une lymphe qui, inoculée à un singe macaque, avait déterminé sur cet animal, au niveau des scarifications, des pustules ressemblant aux pustules vaccinales. Aussi conclut-il à l'extrême

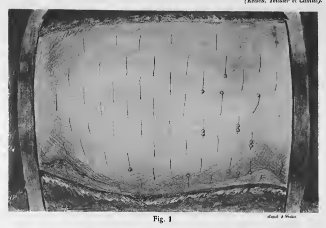


Fig. 1

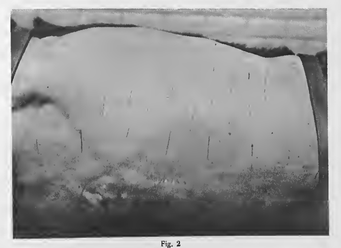


Fig. 2

Masson & Cie, Editeurs

Phototypie Berthaud, Paris

facilité des contages vaccinaux accidentels et à la grande difficulté d'obtenir la transformation de la variole en vaccine, si l'on a soin d'éliminer toute cause d'erreur.

Toutes différentes furent, par contre, les conclusions d'un article dont la teneur est due à la collaboration de nos confrères étrangers, les docteurs Voigt et Kuhn (*Gazette des Hôpitaux*, 28 octobre 1909, et danslequel sans expérience nouvelle se trouvent reproduits une partie des arguments déjà opposés, en 1892, à Berthet.

Ces deux savants insistent, comme nous l'avons fait, sur le contraste existant entre les faits négatifs français, les succès étrangers et leurs réussites personnelles. Ils reconnaissaient qu'il n'existe pas de méthode infaillible pour produire la vaccine par la variolisation des bovidés (les succès ne surviennent guère qu'une fois sur cinq ou dix et sans raison appréciable) mais ils maintiennent que la variolo-vaccine est devenue un facteur important du service vaccinal étranger.

Malgré qu'ils acceptent qu'il est des variolo-vaccines de virulences différentes, ils considèrent que les caractères morphologiques et la virulence particulière de la variolo-vaccine ne peuvent être réalisés par une vaccine fortuite, même exaltée. Ils ne méconnaissent pas les enseignements qui résultent des expériences d'inoculation à blanc, ne se refusent pas à admettre le transport du virus vaccinal par les mouches, et pensent qu'il y a lieu de prendre toutes précautions utiles. Mais l'objection de vaccine spontanée ne peut, selon eux, s'appliquer à toutes les expériences. Et ils rappellent notamment que la variolo-vaccine de Fischer (1890), celle de Freyer (1895) ont pris naissance en dehors de l'établissement vaccinogène.

Ils expliquent (et cela ne nous paraît pas une raison péremptoire) que si la plupart des expériences ont été faites, à vrai dire, dans les établissements vaccinogènes, c'est parce qu'on y trouve l'installation nécessaire à cette sorte d'expérimentation et que les directeurs sont particulièrement tenus de chercher l'amélioration de la pulpe vaccinale.

Les faits que nous avons observés, ceux de Gauducheau, appellent en réalité de nouvelles expériences plus que des discussions.

L'aveu de notre insuffisance actuelle ne préjuge pas de l'avenir, et notre intention était de persévérer dans nos expériences, soucieux de ne rien négli-

ger qui put mieux nous instruire de ce problème dont la solution comporte une portée pratique si grande.

Ces expériences ont été reprises et rapportées dans le second mémoire sur une nouvelle contribution à l'étude de la variolo-vaccine.

II

Nouvelle contribution à l'étude de la variolo-vaccine.

Deuxième série d'expériences.

Une petite épidémie variolique, d'importation étrangère, survenue à Paris, l'hiver et le printemps de 1910, devait introduire à l'hôpital Claude-Bernard environ soixante sujets atteints de la maladie régnante. Dès les premières manifestations de l'épidémie, nous reprenions nos recherches avec l'expérience acquise lors de la campagne précédente et avec les ressources nouvelles qui nous y avaient fait défaut.

Nous avons pris soin d'affirmer déjà que, ni le mode d'inoculation, ni le choix du virus ne pouvaient être rendus responsables de nos insuccès. Nous avions, dans nos premières expériences, employé indifféremment la lymphe fraîche que conseille Fischer avec la majorité des expérimentateurs, la lymphe conservée plus ou moins longtemps à la glacière, que paraissent préférer Eternod et Haccius, Voigt, Stumpf; les croûtes récentes ou anciennes auxquelles Klose, Meder et aussi Voigt accordent une virulence marquée que leur dénie Stumpf. De même, nous avions utilisé le mélange de virus d'âges différents.

On aurait pu cependant nous objecter que le virus recueilli était, peut-être, en majorité, employé trop tardivement et était parfois trop ancien. D'autre part, et c'était là une question que nous nous étions posée, ce virus provenait de sujets traités à leur entrée à l'hôpital par le xylol, dont on sait toute l'efficacité. Il se pouvait que cette médication eût exercé cependant quelque atténuation sur la virulence des produits que nous récoltions. Dans les nouvelles expériences qui portèrent sur 10 génisses, 1 taurillon et plusieurs

lapins, la récolte du virus, la nature du virus recueilli, la modalité de son emploi ne devaient laisser rien à désirer.

Cette seconde campagne de recherches a comporté également deux séries d'expériences : 1° expériences de variolisation sur des bovidés et des lapins faites à l'hôpital Claude-Bernard; 2° expériences d'inoculations à blanc sur des bovidés faites à l'Institut de vaccine de l'Académie de médecine.

I. — Expériences de variolisation.

Le virus provenait, dans trois cas, d'enfants qui n'avaient jamais été vaccinés, dont l'un, de nationalité étrangère, fut le point de départ de l'épidémie; dans les autres cas, d'adultes hommes ou femmes atteints de varioles confluentes, quelques-unes ecchymotiques, varioles en général graves. Le virus fut recueilli selon les circonstances au début ou à la fin de la vésiculation, durant la pustulation, et chaque fois après grattage très marqué du fonds de la vésicule ou de la pustule. Les malades n'avaient subi aucun traitement et surtout n'avaient pas absorbé de xylol, sauf le sujet dont le virus fut inoculé à la génisse 8, et qui avait pris le matin même 10 gouttes seulement du médicament. La pulpe utilisée pour la génisse 2 provenait d'un singe ayant subi avec succès la variolisation locale.

Les inoculations furent pratiquées dans des conditions particulièrement favorables, en quelque sorte idéales. Pour les quatre premières génisses et pour la onzième, l'opération fut effectuée à l'étable avec la substance virulente recueillie depuis peu, conservée dans une glacière et mélangée à l'eau glycérinée ou avec la lymphe obtenue séance tenante et transportée immédiatement sur l'animal (génisses 3 et 4). Tous les autres animaux (génisses 5, 6, 7, 8, 9, taurillon 10, et lapins) furent inoculés directement de la manière suivante. Le malade était couché au rez-de-chaussée du pavillon Proust, le lit disposé contre la fenêtre s'ouvrant sur le jardin contigu : la génisse était amenée près de cette dernière, fixée dans la station normale à des poteaux ou étendue sur un matelas recouvert d'un drap stérilisé, et scarifiée par l'un de nous, durant que la lymphe était recueillie sur le varioleux avec un vaccinostyle que l'on passait chargé de matière au collaborateur actionné devant la génisse. Le virus était ainsi introduit au fur et à mesure entre les lèvres de chaque scarifica-

tion avec la spatule qui en assurait la répartition à la surface et dans la profondeur. Les scarifications, au nombre de 25 à 50, recevaient ainsi une quantité de virus assez copieuse pour déborder par places.

Malgré ces conditions, pour ainsi dire idéales, les résultats de nos secondes opérations furent aussi négatifs que ceux de la première. Les mêmes considérations leur sont applicables rigoureusement. Les 11 génisses inoculées à l'étable ou à côté du lit du malade avec de la lymphe abondante, fraîche, prélevée extemporanément aux principaux stades de l'évolution variolique, ont répondu aux inoculations par des réactions phlegmasiques banales plus ou moins vives, généralement fugaces ou s'y sont montrées réfractaires, c'est-à-dire n'ont même pas réagi par l'inflammation traumatique habituelle (génisses 4, 5, 6).

Seule l'observation 9 nous a permis de relever 8 papules plates sèches qui, à l'inoculation d'épreuve sur la génisse et le lapin, n'ont donné aucune réaction ni banale ni spécifique. Cette éruption se rapportait sans doute à la variole, car l'animal porteur a médiocrement réagi à l'inoculation vaccinale pratiquée à l'Institut.

A l'exception des génisses 3, 5, 6, 7, dont l'éruption vaccinale d'épreuve fut irréprochable, la plupart des animaux répondirent par une éruption plus ou moins chétive, faite d'éléments peu développés, mal venus, enfin écourtés dans leur évolution.

Sur 3 lapins qui subirent la variolisation, 2 réagirent mal à l'inoculation vaccinale, le 3e se montra complètement réfractaire.

Cette influence exercée par la variolisation sur la réceptivité vaccinale, manifeste sur la plupart des animaux, a été sensible surtout pour le lapin.

II. — Inoculations a blanc.

Comme la première fois, les inoculations à blanc faites parallèlement à l'Institut vaccinal devaient nous donner un succès que nous aurions préféré devoir aux tentatives de variolisation pratiquées à l'hôpital Claude-Bernard.

Chez 3 génisses sur 4, ainsi scarifiées et installées dans les conditions déjà exposées, dans une des étables de l'Académie affectées aux vaccinifères, est survenue une éruption reproduisant, en une image réduite, les éléments

éruptifs de la vaccine. C'était d'une à sept papules ou papulo-vésicules plates, ombiliquées, frustes mais reconnaissables à leurs traits essentiels. Cette éruption diminuait d'ailleurs la réceptivité vaccinale du porteur et le produit de grattage inoculé au lapin provoquait une ébauche d'éruption de papulettes sur lesquelles on ne pouvait se méprendre.

Nous prenions ainsi à nouveau le droit de prétendre que la valeur des réussites variolo-vaccinales réalisées dans les établissements vaccinogènes est diminuée par l'excessive réceptivité vaccinale des génisses.

Mais ces nouvelles expériences offrent, de plus, au point de vue de la pratique vaccinale, un très grand intérêt. Elles nous montrent qu'il est nécessaire de séparer, dans un Institut vaccinal, les animaux qui sont à inoculer de ceux qui l'ont été, car ce premier séjour dans un milieu vaccinal peut suffire à les rendre vaccinifères. Il est logique de supposer que les sujets qui parfois produisent des récoltes médiocres et de virulence affaiblie après avoir été inoculés avec des pulpes d'une efficacité éprouvée, se sont trouvés en réalité dans des milieux d'endémicité de cow-pox.

Les conclusions de notre premier mémoire s'appliquent donc absolument aux expériences actuelles. Le chiffre de nos tentatives de réalisation variolo-vaccinale sur les bovidés est jusqu'à présent de 20, et ce sont 20 insuccès. Nous renouvellerons assurément ces tentatives arrêtées par suite de l'extinction de la petite épidémie, en conservant l'espoir de clore un jour la longue série d'échecs qui ont répondu si invariablement aux entreprises similaires de nos compatriotes. Mais pour le présent, nous en sommes encore réduits à ne pas compter, pour régénérer nos souches vaccinales, sur la variolo-vaccine dont nos confrères allemands nous assurent tirer de grands profits.

Le secret de la parenté qui existe entre la variole et la vaccine, la nature de cette parenté restent en réalité à découvrir. L'intérêt qui s'attache à cette question n'est point épuisé. Il n'en est pas dont l'étude soulève en pathologie générale de plus intéressants problèmes, car en définitive les expériences positives de variolo-vaccine ont réalisé ce prodige de convertir une maladie infectieuse en une autre, unique exemple de transmutation de maladie microbienne.

Comme l'a montré Chauveau, et contrairement à ce que pensait Pasteur,

la vaccine ne peut être considérée comme une variole atténuée par passage sur les bovidés. Dans un virus atténué, écrit-il en substance, les propriétés fondamentales s'éclipsent, elles ne sont pas détruites et peuvent reparaître dans des conditions de cultures favorables à l'exaltation du virus et ce n'est pas là le cas de la vaccine. Les propriétés fondamentales de la variole ne sont pas éclipsées mais détruites.

La pratique des inoculations sur l'homme nous montre ces deux maladies comme autonomes, irréductibles l'une dans l'autre. Il existe des vaccines faibles et des vaccines fortes, des varioles bénignes et des varioles graves; mais la variole faible ne correspond pas à une vaccine forte et la vaccine la plus généralisée, si voisine par ses tributs extérieurs de la variole, ne dégénère jamais en cette dernière. Les pratiques séculaires de variolisation n'ont jamais abouti à la vaccine; depuis que les médecins militaires assistent en Afrique à cette pratique toujours en honneur chez les Arabes, ils n'ont jamais vu une éruption vaccinale répondre à l'inoculation variolique. Depuis Jenner, la vaccine a traversé des milliers de générations sans manifester un retour vers la variole.

Et si, pour un instant, nous nous rangions avec ceux qui, invoquant la similitude des lésions anatomiques, tiennent le corps de Guarnieri comme l'unique agent des deux entités, il nous resterait à expliquer comment deux états morbides engendrés par la même cause gardent (en dehors du domaine des faits attribués à la variolo-vaccine et n'obéissant à aucune méthode expérimentale) une individualité que la nature s'est montrée impuissante à détruire. Mais sur le terrain des spéculations que peut susciter l'histoire présente de la variolo-vaccine et dont on ne saurait méconnaître le prodigieux intérêt, il convient de n'avancer qu'avec prudence!

Les faits que nous avons recueillis avec l'unique souci de la vérité comportent leur enseignement qui défie toutes critiques. Nous nous sommes bornés à les exposer, tout en montrant les raisons et l'importance du litige qui sur cette grave question continue à diviser de façon absolue l'opinion française et étrangère. Toute interprétation personnelle serait prématurée. Il nous faut continuer à observer et à expérimenter encore jusqu'à ce que les méthodes de transformation variolo-vaccinale soient précisées et découvertes les lois de cette métamorphose.

Essais d'inoculation par voie cutanée de la variole au lapin. En collaboration avec M. Duvoir. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie,* 12 février 1910.)

Les conditions dans lesquelles peut être réalisée la variolisation du lapin restent discutées.

En 1900, H. Roger et E. Weil déterminèrent par inoculation sous-cutanée de pus variolique la mort du lapin en dix à vingt-cinq jours après un amaigrissement rapide. Ils observèrent aussi, dans certains cas, une éruption papuleuse comparable à celle que l'on observe dans la variole du nouveau-né. Dans tous les cas le résultat positif de l'inoculation fut prouvé par la mononucléose sanguine et par la réaction de la moelle osseuse en tous points comparables aux réactions de l'organisme humain au cours de la variole. Le sang des lapins variolisés prélevé au quatrième jour et inoculé au singe lui conféra, vis-à-vis de la vaccine, une immunité tantôt absolue, tantôt faible, malgré la réaction leucocytaire spéciale provoquée par cette inoculation. Celle-ci peut entraîner la mort du singe avec réaction myéloïde et normoblastique du sang. Inoculé à d'autres singes, le sang de l'animal mort peut provoquer une immunité absolue.

L'inoculation de la variole au lapin fut depuis 1904 tentée à diverses reprises, avec des résultats différents, par les médecins vaccinateurs allemands, dans le but de se procurer une souche variolo-vaccinale. — Les uns, comme Meder (1908), ne purent réaliser cette inoculation; d'autres, comme Pfeiffer (1908), la réussirent facilement. — Voigt (1904) provoqua tantôt un simple érythème susceptible cependant de déterminer par inoculation, en second passage à la génisse, tantôt une éruption papuleuse variolique légitime, tantôt une éruption pustuleuse absolument semblable à la lapino-vaccine. Nous avons insisté ailleurs sur les causes d'erreur qui frappent de suspicion ces expériences. Freyer (1908) vit se développer sur le dos des lapins une carapace brun clair qui, après l'abrasion, offrait l'apparence d'une bonne lapino-vaccine.

Nous avons inoculé une série de lapins avec de la semence variolique recueillie sur les varioleux de l'hôpital Claude-Bernard. Ces produits étaient de

la pulpe variolique transparente ou opaque, ancienne ou récente, et des croûtes fraîches ou conservées plus ou moins longtemps à la glacière et converties, soit au moment de l'emploi, soit quelques jours auparavant, en une sorte d'électuaire par le broyage avec de la glycérine et de l'eau salée à 7 pour 1000.

Sur le dos préalablement rasé des lapins, les inoculations furent faites suivant deux procédés :

1° Scarifications ou surfaces de dénudation au papier verré que l'on frotta avec les produits varioliques;

2° Grattage léger à l'aide d'une pipette mousse contenant la semence variolique pure ou diluée.

Un seul lapin, inoculé à la pipette, présenta au quatrième jour une dizaine de nodules disséminés qui rétrocédèrent sans laisser de traces. La contre-épreuve vaccinale au quinzième jour fut négative.

Deux lapins inoculés, après dénudation au papier verré, avec des croûtes varioliques, furent recouverts, aux points d'inoculation, d'une véritable carapace jaunâtre analogue à celle décrite par Freyer. Ces croûtes furent grattées et les plaies se recouvrirent de croûtes brunes, d'apparence banale, qui laissèrent des cicatrices gaufrées. L'inoculation vaccinale d'épreuve pratiquée au quinzième jour resta négative. Comme les animaux de H. Roger et E. Weil, ces lapins maigrirent rapidement.

Les croûtes qui composaient cette carapace furent recueillies, pilées et inoculées, en deuxième passage, à un lapin qui, sans présenter aucune réaction, fut cependant complètement immunisé vis-à-vis de la contre-épreuve vaccinale.

Ce fut d'ailleurs là ce qui se produisit le plus fréquemment. Des lapins inoculés par scarification ne réagirent pas, mais présentèrent, à partir du septième jour, une immunité, d'abord partielle, puis totale, envers l'inoculation vaccinale d'épreuve. Leur sérum se montra parallèlement virulicide vis-à-vis du vaccin.

Le lapin est donc susceptible de contracter la variole, puisque l'inoculation de virus variolique lui confère l'immunité vis-à-vis de la vaccine. Mais la réaction locale de cette inoculation peut être nulle, ou représentée par une éruption discrète noduliforme, sans caractère précis, ou encore affecter l'aspect

de croûtelles jaunâtres qui, en se détachant, laissent des cicatrices irrégulièrement gaufrées. Ces résultats confirment, en définitive, ceux que nous avons observés avec M. Kelsch et ses collaborateurs sur la génisse.

Expériences de variolisation sur des singes (M. rhesus et M. nemestrinus) En collaboration avec MM. Duvoir et Stévenin.

I. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 29 avril 1911.
II. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 15 mai 1911.

I

Ces expériences poursuivies durant les années 1909-1910, parallèlement aux études sur la variolo-vaccine, ont porté sur 16 singes (M. rhesus et nemestrinus).

Nous les résumons ici, non pour les faits intéressant la réceptivité variolique et vaccinale du singe (nos résultats étant à cet égard conformes aux observations antérieures), mais simplement pour les enseignements qu'elles nous ont donnés touchant la virulence comparée des semences varioliques et l'immunité.

Dans la première série d'expériences dans lesquelles 8 singes furent inoculés (6, de variole; 2, de vaccin), la semence se composa de croûtes de variole humaine conservées depuis plus d'un an à la glacière et broyées au moment de l'usage dans de l'eau glycérinée à 5 pour 100. L'ensemencement préalable sur gélose ou sur bouillon resta chaque fois stérile. La deuxième série d'expériences qui porta sur 8 singes eut lieu dans des conditions particulièrement favorables, car le virus (lymphe hyaline ou purulente) était recueilli par grattage des vésico-pustules, soit sur des varioleux adultes n'ayant subi aucun traitement, soit sur 3 enfants n'ayant jamais été vaccinés, et était immédiatement inoculé à l'animal placé près du lit du malade. Le virus préalablement ensemencé sur gélose et sur bouillon donnait du staphylocoque doré ou du staphylocoque blanc.

L'inoculation de ces virus fut surtout faite par scarifications sur le dos

rasé de l'animal, ou par frictions sur surfaces avivées par la pointe brisée d'une pipette. Trois singes furent inoculés par voie trachéale (introduction directe dans la trachée, après incision médiane du cou) trois par voie digestive (introduction par la sonde), un par voie veineuse.

Les singes soumis à l'inoculation cutanée ou intra-trachéale de croûtes varioliques ne présentèrent pas de réaction locale. On ne peut guère considérer comme réaction locale la rougeur transitoire et la légère irritation qui se manifestèrent les deux premiers jours au niveau des incisions ou de la plaie. Chez tous, la réaction générale fut, réserve faite d'une mononucléose très variable d'importance, symptomatiquement nulle. Durant le même temps deux singes soumis à l'inoculation vaccinale présentaient dans les délais classiques une éruption vésico-pustuleuse confluente typique.

Les cinq singes inoculés ultérieurement par voie cutanée de virus variolique frais réagirent tout au contraire avec intensité. Une éruption très belle apparut dès le cinquième jour, formée de volumineuses pustules occupant toute l'étendue des traits de scarification, ou de vésico-pustules disséminées au pourtour des zones d'inoculation (Pl. II). Un seul des singes présenta sur divers points du corps des pustulettes disséminées, témoignage d'une véritable généralisation. Deux singes furent inoculés comparativement d'un côté à l'autre avec de la lymphe hyaline, ou suppurée, prélevée chez le même malade; sur les deux animaux la lymphe hyaline fut sensiblement plus active. Les singes qui subirent l'inoculation intra-trachéale et intra-veineuse eurent sans doute leur plaie plus ou moins infectée de virus variolique; la cicatrisation en fut tardive mais parfaite et à aucun moment on ne put percevoir de traces de réaction locale spécifique. La réaction générale fut ici encore apparemment nulle, ou réduite à une mononucléose d'importance variable.

Toutes précautions étaient prises pour qu'il ne pût s'agir ici d'une éruption vaccinale; l'inoculation d'épreuve au lapin et à la génisse resta absolument négative.

Un seul singe succomba le cinquième jour de l'inoculation variolique. Tous les autres survécurent; un lot fut soumis à une deuxième inoculation variolique qui resta stérile; les autres singes furent soumis, dans un délai qui varia de quelques jours à un, trois, six mois, à une inoculation vaccinale d'épreuve. Cette dernière fut positive d'une façon à peu près constante, mais

(P. J. Teissier, M. Duvoir et H. Stévenin).



Masson & Cie, Éditeurs.

avortée, discrète, réduite à quelques vésico-pustules se desséchant rapidement ou figurée par une croûtelle melliforme irrégulière. L'éruption parut plus avortée chez les singes qui subirent l'inoculation variolique cutanée; ce sont là d'ailleurs points sur lesquels nous comptons revenir ultérieurement. Le sérum prélevé fut tantôt nettement, tantôt faiblement virulicide vis-à-vis du vaccin.

Conclusions

Ces expériences furent d'abord pour nous un élément précieux de contrôle en ce qu'elles démontrèrent que l'insuccès des tentatives de variolo-vaccination des bovidés auxquelles nous faisions allusion plus haut ne pouvait être attribué à un défaut de virulence des semences varioliques. Elles confirment également que la lymphe variolique primaire du singe n'est pas plus active pour la génisse et le lapin que la lymphe variolique humaine.

Elles comportent aussi d'autres enseignements :

1° Celui-ci tout d'abord : que, contrairement à l'opinion de certains auteurs étrangers, le virus frais est plus actif que le virus ancien conservé à la glaciére, que la lymphe hyaline semble plus active que la lymphe purulente, que toutes deux le sont plus que les croûtes; 2° que, contrairement à l'opinion classique et conformément à l'opinion défendue par MM. Roger et Weil, Brinckerhoff et Tizzer, si une premiére inoculation variolique semble complètement immuniser le singe contre une deuxiéme inoculation variolique, elle ne lui confère vis-à-vis de la vaccine qu'une immunité partielle, variable, inférieure à celle d'une première inoculation de vaccin; 3° que l'immunité vis-à-vis de la vaccine n'est pas sensiblement différente, chez les animaux qui n'ont présenté aucune réaction locale apparente, de celle observée chez ceux dont l'inoculation a été suivie d'une éruption spécifique. Ces faits confirment ceux observés par Kelsch et Camus et par nous-mémes avec ces auteurs lors de nos tentatives communes de variolo-vacciuation.

II

De ce second travail, où se trouve exposé le protocole des expériences nous mentionnerons seulement :

1° Les études hématologiques. La formule sanguine peut être, comme dans la variole humaine, la mononucléose; mais cette mononucléose est inconstante — parfois, par contre, elle existe avant toute variolisation — en raison peut-être de l'existence de la tuberculose. Il importe donc de faire toute réserve sur l'examen du sang.

2° Les indurations et les ulcérations de la muqueuse gastrique, sur lesquelles nous aurons à revenir sans pouvoir dire dès à présent leur valeur, sans savoir même si elles comportent une signification quelconque.

3° L'action virulicide des sérums recueillis sur les singes, à l'égard du vaccin.

4° Les expériences de réinoculation vaccinale ou variolique, témoignant d'un certain degré d'immunité; cette immunité étant plus marquée vis-à-vis de la seconde variolisation que vis-à-vis des vaccinations successives.

5° Le fait (que nous détachons d'expériences commencées avec M. Gastinel, dont nous aurons à dire les premiers résultats) observé chez les singes soumis à l'inoculation intra-trachéale de variole, et relatif à l'étude de la réaction de fixation. La réaction *de fixation fut absolument négative* en se servant comme antigène de liquide vaccinal; elle devint au contraire positive après qu'une inoculation vaccinale d'épreuve eut donné naissance à quelques éléments papuleux.

RÉACTIONS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME

Étude clinique et expérimentale de l'infection vaccinale ou variolique et de leur immunité. — Anticorps vaccinaux.

Comme suite aux recherches sur la variole-vaccine, faites avec MM. Kelsch, Camus et Tanon, et sur la variolisation animale avec M. Duvoir, j'ai entrepris, depuis plus d'un an, avec mon interne M. Gastinel, une série de recherches cliniques et expérimentales, sur l'infection et l'immunité vaccinale ou variolique. Les recherches actuellement en cours, et qui feront l'objet de publications prochaines, ont donné des résultats que nous devons enregistrer dès maintenant, et autorisent des conclusions qui nous ont paru offrir quelque intérêt.

Elles se peuvent grouper en trois chapitres principaux :

1° Immunité vaccinale chez l'homme.

Nous avons recherché s'il nous serait possible de mettre en évidence cette immunité et sa durée, par l'étude des réactions humorales présentées par un sujet vacciné récemment ou depuis longtemps.

2° Infection et immunité dans la vaccine expérimentale.

Nous avons tenté d'appliquer à la vaccine, maladie infectieuse conférant l'immunité, les procédés et recherches qui permettent de déceler les anticorps dans les différentes maladies infectieuses. Nous avons poursuivi surtout, à l'exemple de certains expérimentateurs, Casagrandi, Xyler, etc., mais en perfectionnant, nous semble-t-il, leur technique, l'étude des anticorps vaccinaux fixant le complément, et comparativement l'étude du pouvoir virulent de sérum.

Nous voulions ainsi nous rendre compte si l'on pourrait différencier les réactions humorales traduisant l'infection vaccinale à courte évolution, de celles traduisant l'immunité.

Nous avons étudié les réactions humorales que pouvaient déterminer expérimentalemeut les différents modes d'introduction de l'antigène vaccinal, et successivement nous avons envisagé l'infection et l'immunité consécutives aux inoculations, cutanée, sous-cutanée, endo-veineuse, digestive, péritonéale (inoculation directe — ou, par la méthode du sac de collodion). Dans chaque cas l'étude fut faite systématiquement et en série de la réaction de fixation et du pouvoir antivirulent du sérum. Nous travaillons présentement à préciser la répartition des anticorps vaccinaux dans l'organisme.

3° Rapports de la variole et de la vaccine.

Nous avons recherché les réactions humorales des varioleux vis-à-vis du vaccin pris comme antigène, nous demandant si ces deux infections si voisines, quoique en apparence irréductibles jusqu'ici, ne pourraient présenter

des faits analogues à ceux décrits par le Pr Widal et ses élèves sous le nom de co-fixation, et si bien étudiés par eux dans les mycoses.

Technique. — Après de trés longues recherches préliminaires sur la préparation de l'antigéne, nous avons constamment employé la pulpe fraiche recueillie au 4e et au 6e jour de l'éruption sur une génisse vaccinée; cette récolte nous fut chaque fois facilitée par l'extrême obligeance du Dr Fasquelle, directeur de l'Institut vaccinal de la rue Ballu que nous ne saurions assez remercier. Cette pulpe doit servir dans les deux heures qui suivent la récolte; finement broyée, nous en faisions une suspension à 1 pour 100. Aprés séjour à la glaciére, le liquide surnageant nous servait pour les réactions. Le titrage préliminaire était opéré à chaque expérience. Le dispositif de nos expériences de réaction fut celui de Wassermann au complet avec systéme hémolytique anti-mouton.

Résultats. — Voici briévement résumés les résultats obtenus :

I. — *a*) Chez des sujets observés en pleine éruption vaccinale — ou à la période de dessiccation, ou quelques jours à quelques semaines aprés, nous n'avons trouvé que rarement la présence d'anticorps fixant le complément; *b*) si la réaction se produit, elle apparaît vers le 8e, 10e jour, dure dix jours environ et s'atténue pour disparaître alors que le pouvoir virulent du sérum apparaît. Cette apparition aprés la réaction de fixation est fréquente; habituellement le pouvoir virulent persiste nettement aprés la disparition de la réaction de fixation. La dissociation de ces deux épreuves est un fait qui nous paraît devoir retenir l'attention, M. Gastinel poursuit actuellement des recherches sur les enfants primo-vaccinés.

II. —. A) *Vaccine cutanée.* — Ces recherches ont été pratiquées principalement sur des lapins vaccinés par la méthode de Calmette et Guérin, sur deux chiens, sur un singe.

Par une réaction antérieure, nous nous assurions que le sérum des animaux en expérience ne déviait pas spontanément le complément.

A partir du 10e jour de la vaccination dans une proportion notable, on peut observer pendant 5 ou 8 semaines au maximum, la réaction de déviation; elle disparaît ensuite, le pouvoir virulicide du sérum subsistant.

B) *Vaccine digestive.* — Nous avons déjà observé avec M. Duvoir que la vaccine digestive déterminait une immunité manifeste. Nous avons suivi l'évolution compléte de la vaccine digestive au point de vue des réactions humorales. La réaction apparaît environ 8 jours après l'inoculation, dure près de 3 semaines et disparaît alors que le sérum conserve ses propriétés bactéricides manifestes. Il nous a semblé que chez les animaux infectés par cette voie, le foie était particulièrement riche en anticorps.

C) *Vaccine péritonéale.* — Les animaux complétement immunisés par cette voie ont présenté une réaction de déviation plus précoce que la réaction anti-virulente de leur sérum.

D) *Vaccine sous-cutanée et endo-veineuse.* — Les mêmes réactions humorales s'observent et, après une durée de 15 jours à 1 mois, on observe la disparition compléte des anticorps fixant le complément alors que l'immunité subsiste intégralement.

III. — En prenant comme antigène de la pulpe fraîche du vaccin, nous avons obtenu chez un varioleux, qui n'avait jamais été vacciné, une réaction typique de déviation du complément. Par contre, il nous a été impossible de dévier le complément chez les vaccinés en prenant comme antigène le matériel varioleux.

Nous ne voudrions tirer encore aucune conclusion définitive de ces recherches, dans lesquelles l'emploi d'une technique particulièrement délicate imposerait à lui seul des réserves. Il nous semble cependant que les anticorps dans la vaccine apparaissent avec les mêmes caractères que dans les autres maladies infecticuses. Nos résultats se peuvent comparer avec ce que nous savons des anticorps dans la syphilis et dans la tuberculose. De même que d'après Wassermann et Bruck, Christian et Rosenblatt, les anticorps tuberculeux fixant le complément sont uniquement formés dans les tissus tuberculeux (leur apparition dans le sérum n'étant pas l'expression d'une immunité, mais un symptôme de tuberculose), de même, nous pensons que les anticorps fixant le complément vis-à-vis d'un antigène vaccinal sont symptomatiques de l'infection vaccinale; l'immunité qu'elle confère pouvant être jugée, au contraire, par le pouvoir virulicide du sérum.

Recherches sur la réaction de Wassermann dans la Scarlatine. En collaboration avec M. Bénard (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 22 février 1910).

En mai 1908, Much et Eichelberg annonçaient qu'ils avaient trouvé au cours de la scarlatine, dans 40 pour 100 des cas examinés, une réaction de Wassermann positive. Ils obtenaient ce résultat en mélangeant au sérum de scarlatineux de l'extrait aqueux de foie syphilitique. Ces expériences furent immédiatement contrôlées, et, en Allemagne, notamment, en moins d'un an, de nombreux travaux paraissaient sur la même question. La plupart, reposant surtout sur l'emploi de l'antigène alcoolique du foie, du cœur humain ou du cœur de cobaye, n'aboutirent guère qu'à des résultats négatifs.

Avec le sérum de sujets non syphilitiques, atteints de scarlatine, observés à l'hôpital Claude-Bernard, nous avons recherché 42 fois, à l'aide d'antigènes aqueux de foie syphilitique, la réaction de Wassermann.

Il s'agissait plus particulièrement de scarlatineux atteints de troubles ou de lésions hépatiques (95 pour 100). Trois séries d'expériences témoins furent constamment pratiquées : *a*) avec le sérum de sujets reconnus, après réaction antérieure, non syphilitiques; *b*) avec le sérum de sujets syphilitiques; *c*) avec le sérum de malade sans antigène (afin de voir s'il ne fixait pas à lui seul le complément). En variant, d'autre part, la quantité d'antigène suivant les tubes, nous avons compté, comme résultats absolument positifs, ceux dans lesquels l'absence d'hémolyse existait partout; comme partiellement positifs ceux où il y avait une trace d'hémolyse dans l'un des premiers tubes.

Les résultats obtenus avec une technique comparable à celle préconisée par Much et Eichelberg ont été les suivants :

Résultats absolument positifs	32 pour 100
Résultats partiellement positifs.	52 pour 100
Résultats négatifs	16 pour 100

soit au total une proportion de 84 pour 100 de succès chez des scarlatineux reconnus non syphilitiques.

La réaction est précoce et souvent passagère, le nombre des résultats positifs paraît attribuable à ce fait qu'il s'agissait de scarlatineux avec lésions hépatiques. Il semblerait, en effet, que la réaction de Wassermann puisse être ici considérée comme l'expression de réactions humorales à l'égard des substances provenant d'un foie troublé fonctionnellement ou lésé. De la nature de ces substances on ne saurait rien dire, si ce n'est qu'il ne s'agit vraisemblablement pas de sels biliaires qui, nous l'avons vérifié après MM. Bar et Daunay, peuvent à eux seuls, dans certains cas, fixer le complément. Ce travail, venant à la suite des recherches que nous avons déjà exposées, tend surtout à témoigner de la fréquence de la réaction de Wassermann, chez les scarlatineux atteints de troubles ou de lésions hépatiques.

Depuis ces recherches, j'ai eu l'occasion d'observer avec mes internes, MM. Lutenbacher et Gastinel, un fait très intéressant du même ordre. Il s'agissait d'un jeune homme de 18 ans et demi, entrant à l'hôpital Claude-Bernard, pour une scarlatine grave, avec un syndrome associé d'ictère catarrhal. La réaction de Wassermann fut négative. Pendant la convalescence de cette première scarlatine, le malade eut une réitération de scarlatine typique et, cette fois, l'infection s'accompagna d'une poussée de congestion hépatique, réalisant les conditions dans lesquelles j'avais obtenu avec Bénard, la réaction de Wassermann. La réaction, négative la première fois, devint nettement positive.

Recherches sur le streptocoque de la scarlatine.

Ayant pu recueillir par hémoculture un streptocoque, chez une jeune fille atteinte de scarlatine et qui devait succomber à une péritonite purulente à streptocoques, j'ai recherché, avec mon interne Pelissier, par le procédé de déviation du complément, par le procédé des précipitines, par inoculation sur le singe, quelle était la valeur spécifique de ce streptocoque.

1° Réaction de fixation.

Technique. L'antigène utilisé fut le streptocoque récolté sur six cultures de gélose âgées de trois jours, délayé dans 15 centimètres cubes de sérum physiologique; cette émulsion fut chauffée trois quarts d'heure à 56 degrés.

Par cet antigène, ont été traités 15 sérums de scarlatineux recueillis du troisième au vingt-huitième jour; pour chaque échantillon, la dose d'antigène, la quantité de sérum furent variées.

Sur ces 15 échantillons, il y eut : 5 résultats positifs (6[e], 8[e], 15[e] jour); 4 résultats incertains; 6 résultats négatifs. Ces faits sont à rapprocher de ceux obtenus par Besredka et Dopter, Eggers, Margoulies. Ils sont en contradiction avec les conclusions de Foix et Mallein. Ces auteurs ont eu, il est vrai, le tort d'utiliser de trop grandes quantités de sérum et, un antigène vivant recueilli sur houillon, ce bouillon pouvant introduire des facteurs étrangers.

2° Précipitines. Sur les 15 sérums, un seul (qui était nettement hémolytique) renfermait des précipitines à l'égard de l'émulsion chauffée.

3° Inoculations au singe.

L'injection sous-cutanée à deux singes (M. Rhesus) de cultures chauffées à 56 degrés ou filtrées n'ont déterminé aucune réaction générale, aucun exanthème. Chez le singe qui reçut une culture filtrée, apparut, quelques jours après, au point inoculé, un abcès à streptocoques qui guérit rapidement.

Toutes ces recherches tendent à démontrer que le streptocoque trouvé dans la scarlatine ne présente aucune valeur spécifique à l'égard de celle-ci.

J'ai étudié également avec M. Pelissier (en raison des faits ci-dessus exposés) la réaction de fixation à l'égard d'un antigène représenté par de l'extrait de foie scarlatineux.

Technique. Le foie fut recueilli chez une enfant de sept ans, morte au dix-huitième jour de la scarlatine. Il fut lavé, broyé, séché dans le vide, additionné de 30 fois son poids d'alcool et dilué de moitié au moment de l'emploi.

Sept échantillons de sérum scarlatineux; un sérum témoin (érythème polymorphe) ont été traités par la technique de Wassermann. Les résultats ont été absoluments négatifs.

Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine au cours de la rougeole. En collaboration avec M. Léon Kindberg (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, mai 1911.)

V. Pirquet, le premier, au cours des recherches sur son procédé de cuti-

réaction, constata, non sans surprise, qu'un enfant tuberculeux à cuti-réaction positive ne présentait plus de réaction à la tuberculine pendant toute la durée de l'infection. Le fait, vu par Preisig, fut contrôlé par d'autres observateurs. V. Pirquet rapporte, à ce propos, que la cuti-réaction est également toujours négative dans les tuberculoses très avancées ou dans les tuberculoses suraiguës.

O. Gruner, récemment, se basant sur les expériences de v. Pirquet et de Lowenstein (qui montraient qu'un sérum de tuberculeux ayant reçu de hautes doses de tuberculine contenait de l'antituberculine et annulait ainsi l'effet de celle-ci dans la cuti-réaction), tenta de mettre en évidence cette antituberculine dans le sérum des rougeoleux. Ses deux observations furent négatives.

Au moment où une recrudescence de l'épidémie de rougeole amena, en 1909-1910, de nombreux enfants à l'hôpital Claude-Bernard, nous avons cherché à vérifier les résultats de v. Pirquet et tenté quelques expériences pour en trouver l'interprétation.

La cuti-réaction se pratiquait par scarification du bras, sur trois traits horizontaux, tracés au vaccinostyle, le trait supérieur servant de témoin. Une goutte de tuberculine au 1/10 était déposée sur les deux traits inférieurs.

Nous n'avons considéré comme positives que les réactions dans lesquelles, avec une rougeur nette, se pouvait sentir un certain degré d'induration. Les cas observés ont été au nombre de 178. Dans aucun cas, la cuti-réaction ne fut positive pendant la durée de l'éruption.

Dans 31 cas, négative pendant la rougeole, elle devint positive 3 ou 4 jours après la fin de l'éruption. Vingt fois, il s'agissait d'enfants de 1 à 10 ans, huit fois de sujets de 10 à 20 ans.

L'examen clinique témoignait en pareil cas des lésions minimes du poumon : submatité légère du sommet, respiration rude, souffle hilaire. Dans la majorité des cas, l'examen radioscopique pratiqué par M. le Dr Rist, dans le service de M. le Dr Béclère, montra une ombre péribronchique caractéristique.

Trois cas sont particulièrement intéressants :

La cuti-réaction, négative pendant la rougeole, fut positive après, chez une petite fille de 2 ans et demi, ayant une tuberculose des os du tarse, et chez une jeune fille de 23 ans atteinte de tumeur blanche du genou.

Chez une petite fille de 10 mois, entrée indemne de rougeole, avec son frère jumeau atteint de rougeole, la cuti-réaction fut positive. L'enfant prit la rougeole, la réaction devint négative, pour redevenir positive lorsqu'elle quitta l'hôpital.

Il est à remarquer que ce chiffre de 17 pour 100 de cuti-réactions positives est exactement celui obtenu par Morquio, examinant au hasard les enfants dans les écoles, et immédiatement voisin du chiffre de 16 pour 100 de Grancher, établi d'après les seules données cliniques : ceci pour répondre à l'objection qui pourrait nous être faite, que nous n'avions pu examiner les enfants avant leur rougeole.

Nous avons recherché alors :

1° Si le sérum de rougeoleux exercerait une action anti-tuberculinique.

2° Si le sérum de rougeoleux exercerait une action d'arrêt sur la réaction de fixation.

I

Des cuti-réactions ont été effectuées sur un bras avec la tuberculine simple, ou diluée de 1/2 dans l'eau physiologique; sur l'autre bras, avec la tuberculine diluée de 1/2 dans du sérum de rougeoleux, recueilli à la période d'éruption, ou du sérum de scarlatineux.

a) Les cuti-réactions faites, immédiatement *après le mélange* (10 cas avec le sérum de rougeoleux, 5 cas avec le sérum de scarlatineux), n'ont été en rien modifiées; la réaction fut équivalente des deux côtés.

b) Les cuti-réactions ont été faites avec le mélange tuberculine-sérum, abandonné 24 heures à la température du laboratoire, 16°-18°.

La cuti-réaction faite quatre fois avec le sérum de scarlatineux fut équivalente à celle obtenue avec la tuberculine simple.

Faite six fois avec le sérum de rougeoleux, elle fut deux fois négative des deux côtés. Quatre fois positive pour le côté tuberculine diluée dans l'eau physiologique, et négative pour le côté tuberculine-sérum.

c) Les cuti-réactions furent faites avec le mélange tuberculine-sérum abandonné à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

Le mélange avec le sérum de scarlatineux ne modifia pas la réaction.

Le mélange avec le sérum de rougeoleux donna des résultats incertains.

Trois fois la cuti-réaction fut égale des deux côtés; six fois elle fut nettement plus forte pour le côté tuberculine diluée dans l'eau physiologique, et manifestement très faible de l'autre côté.

La seule conclusion possible est que, dans certains cas, le sérum de rougeoleux parut affaiblir l'action de la tuberculine.

II

Les recherches sur la réaction de fixation sont restées également incertaines.

La réaction de Bordet et Gengou fut recherchée par le procédé simplifié, en utilisant le complément du sérum du malade et la sensibilisatrice naturelle du sérum humain pour les hématies de mouton.

Après avoir vérifié que le sérum de tuberculeux était spontanément hémolytique pour les hématies du mouton et qu'en présence de tuberculine (2 gouttes de tuberculine, 2 gouttes de sérum, ramenées à 20 gouttes par dilution dans le sérum physiologique) il y avait fixation du complément et absence d'hémolyse, nous avons recherché quelle serait l'action exercée par l'addition d'un sérum de rougeoleux (3 cas), d'un sérum de scarlatineux (2 cas), d'un sérum provenant d'un cas d'oreillons, d'un érythème toxique, d'une méningite tuberculeuse, d'une éruption pemphigoïde; en tout vingt-sept épreuves.

Les résultats ont été similaires; l'adjonction d'un sérum de provenance humaine empêcha la fixation. L'hémolyse, pour être moins forte que dans le tube témoin, fut égale quelle que fut l'origine du sérum.

Recherches sur la réaction de Wassermann chez des syphilitiques atteints de rougeole. En collaboration avec M. Lutenbacher. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, mai 1911.)

Les recherches précédentes qui nous avaient permis de vérifier les données de V. Pirket sans nous permettre, malgré quelques faits intéressants, d'en donner une interprétation absolue, devaient me conduire à étudier

l'influence de la rougeole sur la syphilis en évolution. Il n'était pas sans intérêt d'étudier si la rougeole, qui peut modifier *in vivo* la cuti-réaction à la tuberculine, ne serait pas capable de modifier *in vitro* l'action d'autres lysines ou sensibilisatrices, en particulier les anticorps syphilitiques.

Une malade syphilitique contractant la rougeole devait nous permettre de vérifier le fait. La réaction de Wassermann, négative au premier jour de la rougeole, redevint nettement positive quatre jours après la fin de la rougeole, et resta positive dans plusieurs examens faits ultérieurement.

Il convenait dès lors de rechercher si la disparition de la réaction de Wassermann était due à l'absence d'anticorps syphilitiques au cours de la rougeole, ou à l'existence de propriétés empêchantes du sérum de rougeoleux vis-à-vis de la réaction de Wassermann susceptibles d'être mises en évidence *in vitro*.

Des expériences faites dans ce sens semblèrent plutôt favorables à cette dernière hypothèse.

A des sérums syphilitiques éprouvés donnant une réaction de Wassermann franche, nous avons ajouté du sérum de rougeoleux en proportion variable, et nous avons observé que la réaction de Wassermann devenait souvent négative.

Nous avons repris ces expériences dans des conditions identiques avec un grand nombre de sérums normaux, scarlatineux, etc. Dans aucun cas (sauf pour des doses élevées de sérum), la réaction de Wassermann ne fut empêchée. De plus, les sérums de rougeoleux qui, au 6ᵉ et 8ᵉ jour de la rougeole avaient une action empêchante, perdaient cette propriété vers le 10ᵉ ou 15ᵉ jour.

Le chauffage des sérums employés fut toujours soigneusement vérifié; des tubes témoins renfermant les plus fortes doses employées, ne contenaient pas traces d'alexine.

Le sérum de la syphilitique atteinte de rougeole n'a possédé à aucun moment d'hémolysine anti-mouton se rapprochant ainsi de ce que l'un de nous a observé souvent pour les sérums de syphilitiques.

Le titrage des sensibilisatrices anti-mouton nous a montré, par contre, que dans la rougeole, les hémolysines semblent augmentées. Mais ce fait ne peut en rien expliquer les propriétés empêchantes du sérum des rougeoleux, car nos sérums chauffés ne renfermaient pas traces d'alexine.

D'ailleurs, quelques jours après, ces mêmes sérums rougeoleux n'étaient

plus empêchants et gardaient cependant leur même activité hémolytique.

Nous avons recherché si l'addition de sérum normal chauffé, au sérum de rougeoleux syphilitiques empêchant la réaction, ne pouvait faire réapparaître la réaction ; il n'en fut rien.

De ces recherches, il résultait en définitive que le sérum d'un malade en pleine évolution de syphilis secondaire, ayant contracté la rougeole, ne donne plus la réaction de Wassermann ; que cette réaction réapparaît après la fin de la rougeole — et que le sérum de rougeoleux plus que d'autres sérums semble posséder des propriétés empêchant *in vitro* la réaction de Wassermann.

J'ai, depuis, avec mon interne M. Roux, observé un second cas de rougeole survenue chez un syphilitique. Dans ce cas, comme dans le premier, la réaction de Wassermann fut négative. Elle était encore négative à un second examen pratiqué à la fin de l'éruption.

Sur la précipito-réaction dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques.
(*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 21 mai 1909.)

La recherche de la précipito-réaction fut faite dans 18 cas ; 15 fois le résultat fut conforme au diagnostic. Le précipito-diagnostic fut positif dans un cas de méningite à pneumocoques; il fut négatif dans deux cas de méningite à méningocoques. Un cas fut particulièrement intéressant, il s'agissait d'une méningite cérébro-spinale, due à un streptocoque offrant les caractères du streptocoque de Bonome; la précipito-réaction fut nulle avec le sérum antiméningococcique ; très fortement positive avec le sérum antistreptococcique; faiblement positive avec le sérum antipneumococcique.

La proportion des faits positifs obtenus témoigne en faveur de l'intérêt diagnostique que semble devoir présenter la méthode préconisée par MM. Vincent et Bellot.

Étude des propriétés bactéricides de l'ovo-albumine normale. (*Archives de Médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, mars 1894.)

Au cours des expériences, déjà citées, relatives à l'ovo-albumine comme

milieu de culture, il nous fut donné de constater que l'albumine de l'œuf, au même titre que les toxalbumines, a son *pouvoir bactéricide supprimé ou détruit* par certaines températures.

Le pouvoir bactéricide du blanc d'œuf, résultant des diverses variétés d'albumines qui le constituent, disparaît progressivement et d'une façon pour ainsi dire proportionnelle au degré de température appliquée. C'est ainsi que l'ovo-albumine à 55° est plus bactéricide que l'ovo-albumine exposée à 70°, qui l'est à son tour plus que l'albumine durcie par la cuisson, celle-ci constituant le milieu de culture le plus satisfaisant.

Recherches sur l'action bactéricide *in vitro* du glycogène hépatique. (*Comptes rendus des séances de la Société de biologie*, août 1900.)

De l'action *in vitro* du glycogène hépatique à l'égard des agents habituels de l'infection du foie (staphylocoque doré, streptocoque, bacterium coli, bacille d'Eberth), action empêchante, action bactéricide. (In *Journal de physiologie et de pathologie générales*, mai 1901.)

Au cours d'expériences poursuivies dans le laboratoire du professeur Bouchard sur la transformation possible, par culture microbienne, du glycogène en glycose, j'ai été conduit à rechercher quelle pouvait être *in vitro* l'action du glycogène extrait du foie normal de chien sur les microorganismes qui comme le staphylocoque doré, le bacterium coli, le bacille d'Eberth, le streptocoque ont été le plus souvent incriminés dans les infections hépatiques.

Sans entrer dans le détail de la technique des expériences, trois séries furent faites, dans les conditions habituelles à la recherche de l'action antiseptique d'un produit, à savoir : *a*) addition de proportions variables de solutions de glycogène au milieu de culture ensemencé de microbes; *b*) addition successive à des solutions de glycogène ensemencées de microbes, de milieu de culture; *g*) fils de soie trempés dans une culture, séchés, mis dans des solutions de glycogène (dose minimum de 5 milligrammes ou maximum de 20 centigrammes) puis réensemencés, après un délai variable, dans un milieu de culture et placés à l'étuve.

Les expériences que je viens de relater me paraissent démontrer de façon suffisamment précise, l'action empêchante, et, à certaines doses, nettement

bactéricide, *in vitro*, du glycogène hépatique sur le st. doré, le b. coli, le b. d'Eberth, le streptocoque.

Il faut assurément se montrer réservé dans l'application à la physiologie des résultats obtenus par des procédés un peu simplistes et qui sont loin de reproduire non seulement les conditions physiologiques, mais encore l'état de statique chimique du glycogéne hépatique, que celui-ci soit ou non combiné, comme le pense Pflüger, aux nucléo-albumines. Il est permis toutefois de penser que les conditions expérimentales dans lesquelles ces résultats ont été obtenus sont moins favorables que celles qui peuvent être réalisées dans l'organisme, où le glycogéne, en proportions plus considérables, incessamment renouvelé dans la cellule normale, persistant même dans la cellule altérée (faits expérimentaux de d'Amato, faits cliniques de Brault), jouit sans doute d'une activité plus grande. J'ajoute que cette action peut être facilitée d'autre part, réserve faite de l'état de septicémie où tous les processus sont paralysés, en ce qu'elle s'exerce sur des microorganismes dont le plus souvent la germination est très atténuée par le milieu sanguin ou légèrement atténuée par le séjour dans la bile. Toutes ces raisons, ajoutées aux résultats expérimentaux, me semblent plaider en faveur de l'influence du glycogène dans le processus de défense hépatique à l'égard des infections; le glycogéne ne serait pas seulement, comme l'a pensé Roger, le témoin du rôle protecteur du foie, il semble être partie active.

La notion de cette action glycogénique trouve dans une certaine mesure une confirmation dans des faits d'observation déjà ancienne, auxquels, d'autre part, elle peut apporter une interprétation rationnelle, aussi rationnelle tout au moins que les hypothèses antérieurement faites à ce sujet. Je veux parler de la stérilité des abcés du foie, de ceux qui, dénommés « grands abcès », relèvent le plus habituellement, exception faite des cas où l'amibe a pu être considéré comme l'agent causal d'infections pyogènes pénétrant par la voie sanguine, la voie portale principalement. Cette stérilité est parfois, il est vrai, apparente, et la culture est venue dans certains cas infirmer les résultats de l'examen microscopique; mais, le plus souvent, cultures et examens sont restés négatifs. Les faits de Talamon, Petit, Peyrot, Lauenstein, Tuffier, Zancarol, Calmette, Rendu, Le Dantec, Arnaud et d'Astros, etc., etc., sont là pour en témoigner. Cette stérilisation progressive est suffisamment fréquente pour que Planté établisse

comme règle que l'élément pyogène, formant d'abord un abcès hépatique à pus fertile, perd dans une première phase sa végétabilité, et finit par disparaître dans un délai beaucoup plus rapide que pour toute autre collection purulente vieillie. On a cherché à ce phénomène des explications variées. Pour Calmette, les agents pyogènes sont le plus souvent sans action dans la détermination des abcès du foie, parce que la phagocytose empêche leur développement. Pour Bertrand et Fontan, les microbes, agents de l'abcès, sont tués par les toxines microbiennes qu'ils secrètent. Pour Laveran et Netter, la bile exerce une action bactéricide, action qui a été reconnue comme très faible. Chacune de ces hypothèses peut contenir sa part de vérité; il se peut que ces divers éléments contribuent à cette stérilisation progressive des grands abcès du foie; ce n'est pas émettre une opinion moins vraisemblable que d'imaginer pour le glycogène un rôle analogue sinon plus important.

De telles recherches soulèvent bien des inconnues. Comment et pourquoi agit le glycogène? Agit-il comme le dit Roger pour les poisons, parce qu'il se combine sous forme de glucoses aux alcaloïdes? Dans mes recherches à aucun moment je n'ai pu, par les réactifs habituels déceler traces de glucose dans la solution de glycogène ensemencée de l'élément microbien. Peut-être se fait-il des transformations intermédiaires? Quoi qu'il en soit, les faits énoncés plus haut gardent leur intérêt.

Ils devaient être confirmés notamment par G. A. Petrone (La Pediatria, 1902!) qui sans connaître ces recherches pense également qu'on peut rapporter la stérilité fréquente du pus des abcès du foie au pouvoir bactéricide du glycogène.

I. **Recherches sur l'action antitoxique *in vitro* du glycogène hépatique sur la nicotine et la cicutine.** (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, décembre 1900.)

II. **Recherchee eur l'action antitoxique *in vitro* du glycogène hépatique sur le sulfate neutre de strychnine et la toxine diphtérique.** (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, décembre 1900.)

Le glycogène hépatique était le même que celui qui nous servit pour nos premières expériences.

Des solutions aqueuses stérilisées de proportions variables de ce glycogène étaient réparties à la dose de 5 centimètres cubes dans des tubes à essai (ce qui correspondait à des doses de glycogène de 25 milligrammes à 20 centigrammes.

La substance toxique était incorporée soit aux solutions de glycogène, soit à de l'eau distillée stérilisée (solutions témoins).

Le contact durait de quelques heures à quelques mois.

La dose toxique du mélange, évaluée préalablement, était injectée à des cobayes ou à des lapins.

Pour la cicutine les résultats restent incertains ; la cicutine en solution glycogénique semblait déterminer des effets plus rapidement mortels. Pour la nicotine l'action neutralisante fut des plus nettes. Les effets convulsifs étaient retardés, moins durables, plus espacés. Alors que pour les animaux témoins la mort était très rapide et à peu près constante (8 sur 10), les animaux inoculés avec la substance toxique en solution glycogénique survécurent (12 sur 16) : quatre seulement succombèrent dans un délai de 45 minutes, de 53 minutes, de 24 heures.

Pour le sulfate neutre de strychnine, 36 cobayes furent inoculés : pour la toxine diphtérique 30.

De cette seconde série d'expériences, il résulte que le glycogène hépatique a été inactif vis-à-vis du sulfate neutre de strychnine, et a renforcé dans une certaine mesure la toxine diphtérique. Ces faits ne sont nullement en désaccord avec les notions classiques. Nous savons que le foie n'arrête pas tous les poisons.

D'autre part, les expériences de MM. Teissier et Guinard, de MM. Roger et Josué, de MM. Thoinot et G. Brouardel, ont montré que l'action du suc retiré de certains organes pouvait être empêchante, nulle ou renforçante à l'égard de certains poisons (alcool, toxine diphtérique, etc.).

Il est démontré que les inflammations du foie (avec ou sans dégénérescence) sont le plus généralement d'ordre toxique. Pour ne parler que de l'alcool sur lequel le foie n'agit guère, il semble qu'il soit un des facteurs les plus puissants de lésions hépatiques. Il est permis de penser que les poisons sur lesquels le foie ou le glycogène n'agit point peuvent être parmi les plus nocifs pour cet organe.

Rôle des lésions du foie dans les hémorragiss des maladies infectieuses ou dans les formes hémorragiquss des infections.

C'est une notion classique que les hémorragies sont fréquentes au cours des affections du foie, et aussi dans les processus infectieux ou toxiques qui lèsent le foie. A ce titre, la variole, qui s'affirme par des lésions hépatiques rappelant souvent celles de l'atrophie jaune aiguë, revêt pour cette raison, nous semble-t-il, le type hémorragique plus fréquemment que la rougeole et la scarlatine. C'est là un fait d'observation que nous avons mentionné avec M. Tanon dans notre travail sur le myocarde dans la variole hémorragique et que j'ai communiqué à M. Doyon pour son mémoire sur le rôle du foie dans la coagulation du sang et sur la pathogénie des hémorragies symptomatiques des affections du foie. (In *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, VII, 638-649, 1905.)

C'est également à propos des varioles hémorragiques et des données sur le rôle du foie dans la coagulation du sang, que devant l'insuccès du chlorure de calcium pour combattre cette tendance hémorragique. J'ai fait, avec mon interne M. Tanon, des injections intra-veineuses de 100 à 200 centimétres cubes d'une solution de glycogéne, sans d'ailleurs obtenir aucun résultat réel, et en tous cas en obtenant des résultats très inférieurs à ceux que m'a donnés la méthode de P.-E. Weill : emploi de sérum animal ou de sérum antidiphtérique récemment préparé, utilisé à titre de sérum.

Difficultés de constatation et de recherche du bacille tuberculeux dans les lésions tuberculeuses du fois; rôle possible du glycogène. (*Congrès international de la tuberculose*, Washington, 1908.)

Poursuivant les recherches entreprises dés 1899 sur le glycogéne hépatique, j'ai voulu me rendre compte si cette substance ne serait pas cause de la difficulté de coloration ou de constatation du bacille tuberculeux dans un grand nombre de lésions tuberculeuses hépatiques. S'il est vrai que dans les tuber-

culoses à développement rapide, ou lors de septicémie tuberculeuse, les bacilles, à la périphérie tout au moins, sont nombreux et vivaces; ils peuvent faire défaut ou être très clairsemés et altérés, non seulement dans les tubercules fibreux, le processus caverneux, la membrane limitante des abcès, mais



Fig. 12. — Bacilles tuberculeux ayant séjourné 3 semaines dans la solution de glycogène.

aussi dans les lésions qui, par un développement plus lent, ont acquis la structure folliculaire achevée.

Il semble, comme on l'a dit, que les tubercules du foie soient histologiquement et bactériologiquement comparables aux tubercules du lupus.

Des échantillons virulents de bacille tuberculeux humain, ont été mis en contact avec des solutions de glycogène, et dans des tubes témoins, avec de l'eau stérilisée. Ce contact a été maintenu pendant plus d'un mois : l'examen était fait tous les quatre jours.

Sans insister sur les détails de technique exposés tout au long dans la note, il résulte de nos expériences :

I. Que le bacille tuberculeux humain incorporé à des solutions de glycogène subit des modifications de forme (amincissement, état granuleux,

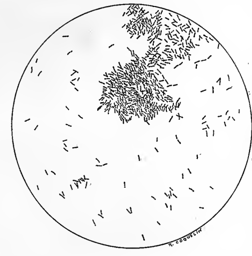


Fig. 13. — Bacilles tuberculeux ayant séjourné 3 semaines dans l'eau stérilisée.

vacuolisation extrême); en définitive, une sorte de bactériolyse et une diminution marquée de l'acido-résistance, comparable en quelque mesure à celles observées par MM. Arloing et Courmont dans leurs cultures homogènes (fig. 12).

II. Que cette double action *in vitro* du glycogène permet de leur accorder un rôle dans les processus complexes qui rendent la coloration du bacille tuberculeux ou sa recherche au niveau des lésions tuberculeuses hépatiques si aléatoires.

Injections intra-veineuses de glycogène animal chez le lapin. Action sur la nutrition et spécialement sur l'activité de la cellule hépatique. En collaboration avec M. Aly Zaky. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 26 juillet 1902.)

Il résulte de nombreuses expériences, faites en vue de ces recherches, que les injections intra-veineuses plus ou moins répétées de doses moyennes de glycogène animal, peuvent, chez le lapin, apporter quelque trouble à l'activité cellulaire en général et en particulier à l'activité de la cellule hépatique et provoquer ainsi des modifications transitoires de la nutrition préjudiciables à l'organisme. L'abaissement du rapport azoturique, du taux de l'urée d'une part, l'hypertrophie, la congestion du foie, la présence d'acides biliaires dans les urines témoignent de ces divers troubles. Le foie mis en présence d'une quantité anormale sinon excessive de glycogène animal, fait effort pour l'emmagasiner ou le transformer. Mais cet excès de travail, cet hyperfonctionnement est rapidement suivi d'une déviation fonctionnelle transitoire et anormale.

ACTIONS TOXI-MICROBIENNES

Modifications de la pression artérielle sous l'influence des toxines pyocyaniques. En collaboration avec le Dr Charrin. (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*; janvier 1893.)

Les sécrétions du bacille pyocyanique agissent sur les vaso-moteurs; elles paralysent les centres vaso-dilatateurs. Gley et Charrin l'ont établi; Doyon et Morat, Ruffer et Scherrington, etc., l'ont confirmé.

En se basant sur ces données, on a pu concevoir des espérances au point de vue thérapeutique. Le professeur Bouchard a ouvert la voie. Au cours de recherches spéciales, entreprises dans son service, il nous a été possible de relever les changements subis par la pression artérielle. Nous avons poursuivi cette étude, en utilisant le sphygmomanomètre du professeur Potain, instrument sûr, si l'on observe les règles voulues. Bien entendu, les explorations ont eu lieu dans des conditions identiques, absolument comparables. Elles ont

été faites sur des tuberculeux, puis sur un convalescent de fièvre typhoïde, malades chez lesquels la pression était très basse.

Le liquide employé n'est autre que les produits solubles du microbe de la suppuration bleue. Ces produits ont été fabriqués par ce microbe soit dans du bouillon de bœuf, soit dans un milieu spécial.

On a usé, tour à tour, de cultures jeunes et de cultures plus âgées, de cultures filtrées et de cultures stérilisées sans filtration préalable. Des injections d'eau distillée ont permis de contrôler les résultats.

Les élévations de la pression artérielle ont été de 2 à 3 centimètres de mercure, sous l'influence de l'injection des toxines pyocyaniques; après les injections d'eau distillée, les modifications ont été nulles ou se sont traduites par une diminution de 1 centimètre. Sans aucune injection, la pression artérielle des tuberculeux a présenté également des variations en moins.

Ces données autorisent les conclusions suivantes :

L'injection sous-cutanée de toxines pyocyaniques élève la pression artérielle. Cette élévation est directement proportionnelle à l'âge de la culture, à la richesse du bouillon en albuminoïdes, à la quantité introduite sous la peau; elle est également plus marquée, si le liquide contient le protoplasma microbien.

Remarquons que ces augmentations de pression sont passagères, donnée qui concilie nos résultats avec les notions que nous possédons sur la fièvre. Notons encore que des expériences, poursuivies par Gley et Charrin, confirment nos conclusions.

Influence de la tuberculine sur la pression artérielle. (*Congrès français pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 1894.)

Au cours de recherches sur l'usage de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis, j'ai étudié l'action du poison tuberculeux sur la pression artérielle. Il était à prévoir que cette influence serait nettement hypotensive. Le professeur Bouchard venait de démontrer l'action vaso-dilatatrice de la tuberculine et venait d'isoler de la tuberculine de Koch un poison qu'il dénomma ectasine en raison de son action excitatrice sur le centre vaso-dilatateur. Cette

action se traduisait sur les points irrités par une congestion réflexe avec exsudation séreuse et diapédése, rendant compte ainsi de la réaction inflammatoire peri-tuberculeuse. Chez les lapins, le poison déterminait la dilatation des vaisseaux de la papille.

Par ailleurs, cliniquement, Marfan et Potain avaient mis en lumiére la diminution de la pression artérielle chez les tuberculeux.

Mes recherches m'ont permis de constater que la diminution de la pression artérielle est fonction de l'intoxication tuberculeuse.

Des injections de tuberculine de Koch (à la dose de 2 millig. 1/2, faites à des syphilitiques, à une malade atteinte de lésion hépatique, à une chlorotique, etc. ont donné une diminution notable de la pression artérielle, diminution qui coïncidait le plus habituellement avec la réaction générale et cessait avec elle. Cette diminution a été en moyenne de 3 à 4 centimétres.

Des injections comparatives, — de bouillon glycériné réduit par l'ébullition — conformément au mode de préparation de la tuberculine de Koch — faites comme expériences de contrôle n'ont, par contre, déterminé aucune modification de la pression artérielle.

Le professeur Arloing devait, dans des recherches ultérieures, confirmer la réalité de cette action hypotensive.

Sans vouloir prétendre que l'hypotension des tuberculeux relève exclusivement du poison tuberculeux, il reste que ce dernier en est l'agent le plus important. L'examen de la pression artérielle dans les diverses formes de tuberculose en est un nouveau témoignage comme nous le montrons par ailleurs.

De l'emploi de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis. En collaboration avec le professeur Straus. (*Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 1894.)

De la tuberculine, préparée par nous selon le procédé indiqué par Koch, fut injectée sous la peau du dos et à la dose de 2 millig. 1/2 à quatre malades de l'hôpital de la Charité atteints de syphilis secondaire, complétement apyrétiques et sans indices de tuberculose. Nous avons pu observer une réaction générale et une réaction locale tout à fait comparables à celle que l'on peut

provoquer dans les cas de lupus tuberculeux. Chez un malade atteint de rupia syphilitique, cette réaction locale fut tout à fait remarquable et rapidement curatrice. On peut en trouver le témoignage important dans la reproduction faite d'aprés des aquarelles dessinées à ce moment. Après chaque injection, le pourtour des plaques recouvertes de croûtes sèches présentait une rougeur et une congestion intenses et un suintement séro-purulent qui n'existait pas auparavant. Des injections de tuberculine faites à des sujets atteints d'éruption

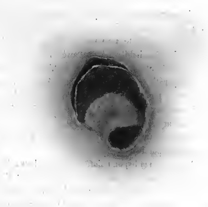


Fig. 14. — Avant l'injection de tuberculine.

non syphilitique (érythème scarlatiniforme, eczéma, acné) n'ont déterminé ni fièvre ni réaction locale.

On savait déjà que la tuberculine provoque la réaction non seulement chez les tuberculeux, mais aussi chez le lépreux (Besnier, Hallopeau); on voit que le même résultat s'obtient aussi dans la syphilis. C'est un nouveau trait commun à ajouter à ceux qui existaient déjà entre ces trois maladies : tuberculose, lèpre, syphilis.

Au point de vue pratique, il semble qu'il y ait là un moyen nouveau de reconnaître la nature syphilitique de certaines éruptions cutanées. Il serait

intéressant de s'assurer si la tuberculine provoque une réaction générale ou locale dans les cas d'accident primitif avant la période de généralisation. Peut-être y aurait-il là un procédé de différenciation du chancre syphilitique avec le chancre simple.

Cette réaction si intense obtenue au niveau des lésions syphilitiques à la suite des injections de tuberculine, sorte de cuti-réaction comparable à celle que devait ultérieurement signaler v. Pirket m'a engagé à étudier ces derniers

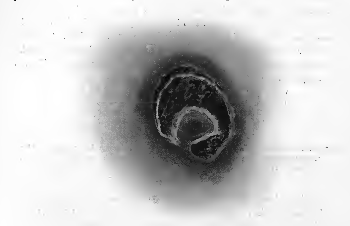


Fig. 15. — Après l'injection de tuberculine.

temps la cuti-réaction de v. Pirket chez des syphilitiques secondaires en évolution active. Les faits que j'ai observés ne me permettent pas de dire avec MM. J. Nicolas, M. Favre et L. Charlet que les syphilitiques cliniquement indemnes de toute tare tuberculeuse présentent ces réactions d'une façon à peu près aussi intense et aussi fréquente que les tuberculeux avancés. La proportion des cas positifs ou négatifs fut à peu près équivalente. J'ajoute toutefois que les cuti-réactions positives ont été observées chez des syphilitiques indemnes de toute tare ou lésion tuberculeuse.

Récemment MM. J. Nicolas, M. Favre et A. Augagneur rappelant nos recherches et considérant que leurs conséquences pratiques ne frappèrent pas à l'époque l'attention autant qu'il était nécessaire, reprirent l'étude de la réaction des syphilitiques aux injections sous-cutanées de tuberculine (*Comptes rendus des séances de la Société de biologie*, 28 janv. 1911). Leurs résultats furent conformes à ceux que nous avons obtenus et leurs conclusions tendent à prouver que les syphilitiques à infection généralisée, récente ou ancienne, en phase d'évolution, réagissent d'une façon à peu près constante (une seule exception sur 10 cas) par une élévation thermique considérable à l'injection sous-cutanée de tuberculine, tout aussi bien que les tuberculeux, et qu'il faut se garder de tabler sur l'existence de cette réaction thermique pour rattacher à la tuberculose des lésions qui peuvent d'après cela tout aussi bien dépendre de la syphilis.

ACTIONS THÉRAPEUTIQUES

Des modifications de la pression artérielle sous l'influence des solutions salines concentrées. En collaboration avec M. L. Lévy. (*Comptes rendus des séances de la Société de biologie*, 11 janv. 1902).

Désireux de vérifier l'action dépressive de ces solutions, nous avons étudié méthodiquement les réactions immédiates de la pression artérielle chez un certain nombre de malades (23) soumis à leur usage et présentant pour la plupart (11) une pression artérielle exagérée ou une pression normale (3) ou bien faible (9). L'exploration de la radiale à l'aide du sphygmomanomètre de Potain était pratiquée avant l'injection, puis 10, 20, 30 minutes après, les malades étant maintenus dans la même attitude, le plus souvent couchés pour éviter les causes incidentes susceptibles d'actionner la pression. Nous n'avons considéré comme abaissement de la P. A. que toute chute un peu persistante et dépassant 2 cm^{hg}. La moyenne des abaissements obtenus a été de 1 c., 4 c. et 7 cm^{hg}. Il résulte, en résumé, des expériences faites (51) soit avec des solutions salines concentrées, soit avec des sérums de concentration plus faible, 1° que l'abaissement de la P. A. peut être considéré comme une conséquence

rapide et habituelle de la pénétration à petites doses de solutions salines concentrées; 2° que cet abaissement n'est nullement lié à la douleur de l'injection car celle-ci n'est pas douloureuse; 3° que cet abaissement est en rapport avec le degré de concentration moléculaire de la solution employée; 4° qu'il est surtout marqué dans les cas d'hypertension artérielle relevant de la sclérose artérielle.

Sur les injections de solutions salines concentrées (sérum de Trunececk). (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 6 juin 1902.)

A propos des observations de notre regretté collègue Merklen en faveur du rôle thérapeutique de ces injections de solutions salines concentrées, je rappelle les faits que j'ai observés avec M. Lévy.

En réponse à l'assertion défendue par ailleurs que l'hypotension ne peut être fonction de pareilles injections, et que cette hypotension ne peut guère être établie par l'usage du sphygmomanomètre de Potain, je rappelai : 1° que des expériences indiscutables ont montré l'action hypotensive des solutions hypertoniques; 2° que le sphygmomanomètre de Potain a une valeur que tous les physiologistes lui reconnaissent.

Action des rayons X sur la tuberculose en clinique.

Action des rayons X sur le bacille tuberculeux et sur la tuberculose expérimentale.

I. *Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 4e session, 1898.

II. *Archives d'électricité médicale, expérimentale et clinique.* (En collaboration avec M. le professeur Bergonié, 15 août 1898.)

Après une introduction sur les accidents causés par les rayons X, sur l'indication exacte des conditions expérimentales et la technique instrumentale, les recherches se divisent en 2 parties :

1° Action des rayons X à l'égard du bacille tuberculeux et de la tuberculose expérimentale.

A) Les expériences entreprises ont démontré que les lésions étaient plus marquées pour les animaux inoculés avec les cultures tuberculeuses exposées aux rayons X, et que les lésions étaient surtout prononcées pour les animaux qui avaient reçu la semence exposée le plus longtemps aux rayons.

Ces faits permettent de conclure avec Fr. Pott, que l'amélioration signalée de différents côtés dans l'état des malades tuberculeux soumis à l'action des rayons X, ne relevait pas d'une influence exercée directement par les rayons sur le bacille lui-même.

Il fallut recourir à une autre interprétation, on s'arrêta à celle qui paraissait ressortir des premières expériences tentées sur les animaux tuberculisés : on admit que les rayons X n'agissaient pas sur l'élément infectieux, mais qu'ils augmentaient la résistance des tissus à l'égard de cet élément infectieux. A cette époque, M. Lortel et Genoud, M. Fiorentini et Luraschi concluaient qu'il est logique de tenter dans un but thérapeutique l'application chez l'homme des rayons X, dans les cas de tuberculose superficielle.

A vrai dire, les résultats de leurs expériences étaient interprétés d'une façon un peu trop optimiste.

B) Action des rayons X sur les animaux inoculés de tuberculose par voie sous-cutanée intra-péritonéale, intra-pleurale et intra-trachéale et exposés ultérieurement aux rayons. Les expériences ont porté sur plus de soixante animaux (cobayes et lapins).

Il résulte en résumé de ces expériences, que les animaux tuberculisés par différentes voies et soumis durant des périodes de temps plus ou moins prolongées aux radiations obscures, présentent des variations de poids en plus ou en moins, ou de survie comparables à celles subies par les animaux témoins ; que l'aspect microscopique, l'étendue, la gravité des lésions sont, dans les deux cas, sensiblement les mêmes. Et cependant les rayons étaient la plupart du temps appliqués de façon préventive alors que les tissus non encore altérés étaient plus à même de lutter.

Les radiations ont paru de plus, avoir déterminé dans certains cas des phénomènes qui ne peuvent guère être considérés comme favorables, notamment des ecchymoses, des hémorragies en rapport avec des épaississements fibreux marqués du péritoine, des scléroses pleurales épaisses, étendues, sorte de symphyses analogues à celles observées chez la jeune malade soumise dans le service de M. Potain aux radiations, sclérose qui avait ce caractère particulier de n'enkyster en rien le processus tuberculeux.

De nombreux faits sont venus confirmer l'intérêt de ces constatations. L'on sait qu'à la suite de l'action irritante des rayons X, les éléments différenciés dégénèrent et meurent, alors que le tissu conjonctif prolifère abondamment, se vascularise, puis, forme un tissu de caractère particulièrement rétractile. Les deux tissus réagissent vis-à-vis des rayons X, selon leur modalité habituelle, la prolifération du tissu conjonctif comme me le disait récemment encore M. Beclère, étant une conséquence moins immédiatement directe de l'application des rayons.

De nombreux faits sont venus confirmer l'intérêt de ces constatations, nouvelles à l'époque où elles furent exposées. L'année dernière encore, au congrès de Vienne, alors qu'on montrait l'efficacité de la radiothérapie dans la maladie de Basedow, les chirurgiens se plaignaient de n'avoir plus à leur disposition — lorsque la région avait été radiothérapisée — qu'un champ opératoire altéré par les adhérences et propice aux hémorragies.

Le résultat immédiat de ces expériences, fut de mettre en garde contre l'application thérapeutique des rayons X aux tuberculeux, cela n'était pas inutile eu égard aux espérances excessives que quelques coïncidences heureuses avaient fait naître.

2° Action des rayons X sur les affections tuberculeuses en clinique.

L'action des rayons X est envisagée relativement aux lésions tuberculeuses de la peau, aux lésions tuberculeuses articulaires, aux lésions tuberculeuses pulmonaires.

En voici les conclusions :

Lésions tuberculeuses de la peau. — L'action des rayons X peut produire, dans

certains cas, une dermatite amenant, soit l'amélioration, soit la guérison au moins passagère de l'affection. Mais cette dermatite peut être produite par d'autres moyens, et de plus elle est difficile à graduer.

Lésions tuberculeuses articulaires. — L'action des rayons X est difficile à différencier, dans les cas publiés, du traitement par l'immobilisation qui l'a toujours accompagné. L'inflammation réactionnelle présente les mêmes inconvénients que dans les cas précédents.

Lésions tuberculeuses pulmonaires. — Si l'action semble, dans certains cas, donner des résultats favorables, passagers, elle n'a jamais conduit à une modification heureuse, certaine et durable. Si grâce à l'inconnu qui règne encore à l'égard de l'action des rayons X en biologie, il est loisible et même nécessaire de continuer les expériences entreprises, il convient d'être extrêmement réservé dans l'emploi des rayons X en thérapeutique humaine.

Action de la fluorescence sur le b. tuberculeux. En collaboration avec M. le Professeur Potain. (*Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 4e session, 1898.)

Nous basant sur l'action si puissante des radiations solaires sur le b. tuberculeux et sur les rapprochements faits par M. Becquerel entre les rayons X et les rayons uraniques, nous avons recherché l'influence que pouvaient avoir sur la vitalité et la virulence du b. tuberculeux les rayons émis par des substances fluorescentes telles que l'oxyde d'urane et le sulfure de zinc.

L'exposition dans certaines conditions durant un temps variable (3 heures à plusieurs jours) de cultures de b. tuberculeux ne modifia en rien leur vitalité et leur virulence. Il sembla même que les cobayes injectés avec des cultures soumises aux radiations succombèrent plus rapidement.

PÉRITONITE TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE. ACTION CURATIVE ET PRÉVENTIVE DES INJECTIONS GAZEUSES INTRA-PÉRITONÉALES

I. **Injections gazeuses intra-péritonéales et péritonite tuberculeuse expérimentale.** (*Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 4e session, 1898.)

II. **Injections intra-péritonéales d'acide carbonique dans la péritonite tuberculeuse expérimentale.** (*Congrès international de Médecine*, Paris 1900.)

III. **Rôle empêchant des atmosphères d'oxygène ou d'azote sur les cultures de tuberculose.** (*Congrès pour l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 1898.)

I

Les faits cliniques comme les faits expérimentaux témoignent de l'action curative de la laparotomie dans la tuberculose péritonéale; seule l'interprétation pathogénique est encore incertaine. On a invoqué le trauma opératoire, l'influence thermique ou lumineuse, l'évacuation de l'épanchement ancien ou l'existence d'un épanchement nouveau, la pénétration de l'air, tous éléments pouvant jouer un rôle dans la réaction de la séreuse qui aboutit en définitive à la disparition des tubercules.

Il convient de remarquer tout d'abord, plus qu'on ne paraît le faire, que l'intervention chirurgicale est surtout efficace dans la variété fibreuse, ascitique de la tuberculose péritonéale, c'est-à-dire dans une forme qui souvent moins grave que la pleurésie séreuse, peut être, comme elle, spontanément curable ou peut guérir après la seule évacuation de la sérosité. Cette réserve faite, il semble bien que la pénétration de l'air ait une certaine importance, les faits de Potain pour le pneumothorax, de Picot pour le péritoine, les faits que j'ai observés dans le service de la Charité, en sont la démonstration clinique.

J'ai cherché à établir quelle pouvait être l'action préventive ou curative de l'air et de ses principaux composants (Azote, Oxygène) injectés aseptiquement dans le péritoine d'animaux qui subissent une inoculation intra-péritonéale de tuberculose humaine. L'appareil dont je me suis servi est celui que le Profes-

seur Potain, dès 1888, utilisait pour les injections intra-pleurales l'air stérilisé.

Cet appareil me permettait de recueillir aseptiquement et d'injecter, soit de l'air, soit de l'oxygène, soit de l'azote (ce dernier préparé par l'ébullition de l'azotite d'ammoniaque et conservé dans un gazomètre de Regnault).

Ces injections, très bien supportées, étaient faites à la dose de 150 et 200 c.c. sur le lapin. Elles étaient répétées en moyenne tous les 8 jours, laps de temps dans lequel la résorption de l'air, de l'oxygène surtout, était complète.

Je n'entrerai pas dans le détail des expériences et donnerai simplement les résultats obtenus. Je signalerai toutefois dès maintenant que dès les premières expériences, je montrais la supériorité de l'azote sur l'air et l'oxygène et préconisais, le premier, je crois, la substitution des injections d'azote aux injections d'air, substitution que légitiment de multiples arguments développés plus loin.

Les résultats furent des plus nets, les animaux témoins succombèrent dans un laps de temps variant de 20 à 35 jours avec des lésions de tuberculose péritonéale intense et des granulations tuberculeuses farcissant pour ainsi dire le foie et la rate.

Les animaux qui avaient subi l'injection d'air ou de l'un des gaz (plus particulièrement de l'azote) survivaient plus longtemps ou étaient sacrifiés après un laps de temps variable, avec un péritoine parfois indemne macroscopiquement de toute lésion spécifique, ou n'offrant que quelques granulations, sans lésions hépatiques ou spléniques, grises ou jaunes. Parfois une sorte de métastase semblait se produire, en ce sens qu'alors que la lésion péritonéale était absente ou des plus limitées, les poumons étaient congestionnés et le siège de granulations grises.

Ces résultats semblaient démontrer : 1° que les injections d'air, d'O, d'Az, sont susceptibles d'atténuer, parfois d'arrêter l'infection tuberculeuse, réalisée chez le cobaye et le lapin par l'inoculation de tuberculose humaine peu virulente ; 2° que, parmi les facteurs susceptibles de jouer un rôle dans le processus curateur provoqué par la laparotomie, l'air tient une place importante.

Cette influence peut tenir à ce que la masse gazeuse limite l'infection de voisinage en s'opposant dans une certaine mesure au contact et au frottement

des anses intestinales et à la formation ultérieure d'adhérences, ou exerce une action directe sur la séreuse ; car elle s'oppose à la reproduction du liquide ou la retarde. Elle peut tenir aussi à une atténuation du bacille tuberculeux par l'oxygène et surtout par l'azote.

II

De la comparaison des résultats obtenus avec l'acide carbonique, dans des conditions expérimentales comparables, avec ceux que j'avais eus en 1898 avec les injections d'air, d'O et d'Az, il résulte que CO^2 plus efficace que O à l'égard de la tuberculose péritonéale expérimentale du lapin l'est assurément moins que l'air et surtout l'azote. L'action semble, d'autre part, différer, car alors qu'avec l'air et l'azote on ne trouvait parfois aucune trace de tuberculose, il n'y avait pas non plus indice de fibrose.

L'air exerce, en définitive, une action favorable, grâce surtout à l'azote qu'il renferme : 1° parce que l'azote est le gaz qui se résorbe le plus lentement ; 2° parce que l'azote limite ou empêche la végétabilité du bacille tuberculeux. Faire une injection d'air c'est, en réalité, réaliser une injection d'azote — et il y aurait avantage à injecter directement de l'azote pur.

L'expérimentation et la clinique (10 guérisons complètes et 2 améliorations sur 12 faits rapportés à l'époque par les auteurs, justifient l'application de la méthode des injections d'air à la thérapeutique de la tuberculose péritonéale ascitique.

III

Les cultures de tuberculose humaine sur bouillon ou gélose glycérinées, maintenues en flacons de Fernbach dans une atmosphère d'oxygène, d'azote, ou laissées au contact de l'air, dans les conditions habituelles, présentent les caractères suivants : alors que ces dernières prenaient l'aspect classique, les cultures soumises à l'action de l'oxygène étaient plus tardives, plus limitées dans leur développement en surface, mais composées de bacilles d'apparence et de coloration normales. Les cultures soumises à l'action de l'azote, très pauvres, formant un voile transparent, mince, n'étaient composées que de bacilles courts, nettement vacuolisés et granuleux.

Sur le traitement de la tuberculose des séreuses avec épanchement, par les injections d'air ou d'azote (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 23 mai 1902.)

A propos de la communication de mon collègue Vaquez, je rappelle les résultats expérimentaux et cliniques favorables, que j'ai publiés en 1897, sur le traitement de la tuberculose péritonéale à forme ascitique, par les injections d'air ou d'azote. Je montre la supériorité de l'azote, pour cette raison que l'air, introduit dans une cavité séreuse, perd rapidement son oxygène, et qu'assez rapidement seul l'azote subsiste dans la séreuse. Je rappelle, dans cette note, que faire une injection d'air revient en définitive à faire une injection retardée d'azote.

Les faits que je développais, dès 1897, ont été confirmés depuis par de nombreux observateurs, tant pour le traitement de la tuberculose pleurale (Ayerza, Bunge, de Buenos-Ayres, Vaquez, Achard, etc.), que pour celui de la tuberculose péritonéale (Ayerza et, plus récemment, le Dr Florio, qui, dans la *Gazetta degli Ospedali et della Cliniche* du 2 janvier 1910, rapporte trois observations démonstratives, et conclut qu'on devrait, dans la majorité des cas, adopter cette manière de faire, simple, facile, nullement dangereuse. L'on sait que le procédé du pneumothorax artificiel est actuellement employé, Forlanini, etc.), pour le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Preuves expérimentales de la supériorité des injections d'azote dans le traitement des lésions tuberculeuses des séreuses. (*Congrès International de la tuberculose*, Washington, 6e session, 1908.)

Dans cette note, sans vouloir revenir sur les faits cliniques et expérimentaux que m'ont permis de préconiser de préférence à la laparotomie la méthode des injections gazeuses, j'expose les raisons qui m'ont permis d'affirmer la supériorité de l'azote sur l'oxygène, l'air ou l'acide carbonique.

I. — Pour empêcher dans les épanchements tuberculeux après évacuation du liquide, sa reproduction, pour maintenir, au niveau du poumon

tuberculeux, la compression élastique dont l'influence est si favorable; pour empêcher de façon prolongée le contact des feuillets pleuraux ou péritonéaux et ainsi s'opposer à la greffe des lésions tuberculeuses, il importe, avant tout, de s'adresser à un gaz qui se résorbe lentement. Or, les observations de Demarquay, les recherches de Potain, celles qu'il a poursuivies avec Drouin et moi-même, celles de Rodet et Nicolas, démontrent que l'azote est de tous les gaz utilisables, celui qui se résorbe le moins vite. Lorsqu'on recueille, après un temps variable, l'air qui a été injecté dans une cavité séreuse (plèvre, péritoine) on s'aperçoit que l'azote demeure, alors que l'oxygène a disparu ou a notablement diminué.

II. — L'azote est un gaz inerte qui ne provoque aucune irritation au niveau des lésions.

III. — L'azote exerce une action empêchante sur les cultures de la tuberculose.

Il reste entendu que dans les cas où l'on ne peut avoir à sa disposition de l'azote pur, l'emploi de l'air stérilisé garde toute la valeur que les travaux de Potain ont déterminée.

De l'action thérapeutique du xylol dans la variole (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, octobre 1905).

Quand je fus chargé du Pavillon des varioleux, au bastion 29, je continuai la médication xylolée préconisée par le Dr Vichnewsky pour le traitement de la variole, et appliquée au bastion par mon prédécesseur et collègue Belin et son interne M. Salomon.

Les faits que j'ai observés viennent à l'appui des constatations rapportées par ces auteurs. Ils établissent, tout d'abord, l'innocuité de la médication, son action désodorisante, son influence d'arrêt ou d'atténuation sur la phase de suppuration.

L'influence du xylol sur la phase suppurative de la variole et sur la courbe fébrile qui l'accompagne, m'a paru des plus nettes dans le plus grand nombre des cas. Un fait un peu particulier est que la médication ne parut pas s'opposer

aux suppurations par infections secondaires (furoncles, abcès superficiels).

Une des conséquences les plus heureuses, de cette action abortive du xylol que j'ai cru devoir mettre en lumière, est son influence sur le mode de cicatrisation. Les cicatrices ne sont plus représentées par ces petites surfaces

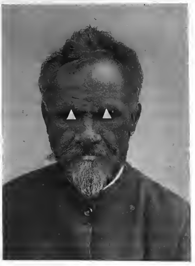


Fig. 16.

gaufrées, lisses, rouges, puis blanches, imposant au visage ces marques si désastreusement indélébiles. Elles sont remplacées par de petites taches non déprimées, fortement pigmentées en brun foncé, ou par de véritables petites élevures rappelant une roséole spécifique fortement papuleuse ou des petites chéloïdes miliaires. On se rend compte qu'au centre comme à la périphérie de la pustule, les éléments cellulaires ont subi une prolifération active et produit du pigment en excès. Hyperpigmentation et hypergenèse sont d'ailleurs en rapport, en quelque mesure, avec l'intensité et la durée de la médi-

cation. Dans un temps variable hyperpigmentation et hypergenèse disparaissent. Les deux reproductions photographiques montrent le mieux, parmi d'autres que nous possédons, d'une part l'hypergenèse (fig. 16), alors que la pigmen-



Fig. 17.

tation a déjà disparu; d'autre part l'hyperpigmentation et l'hypergenèse, peu après la variole (fig. 17).

Pour ce qui est de l'influence du xylol sur la gravité de la variole, je n'oserai rien affirmer. Mais n'y eut-il à retenir que son action désodorisante son influence d'arrêt sur la suppuration et les complications qui en peuvent découler et son influence heureuse sur la cicatrisation, qu'il mériterait d'être considéré comme un traitement fort recommandable de la variole.

J'ai eu, ultérieurement, en 1907, à étudier comparativement l'action du xylol et de la levure de bière. Les faits que j'ai observés témoignent que si

pour les varioles légères, xylol ou levure produisent des effets comparables, dans les formes graves, l'efficacité du xylol est bien supérieure à celle de la levure de bière.

En raison de l'hyperpigmentation produite par le xylol, nous recherchons expérimentalement l'action du xylol ou des xylènes purs sur les capsules surrénales. Nous rapportons par ailleurs l'observation d'un syndrome d'Addison survenu, quelques mois après, chez un malade tuberculeux en apparence guéri de la tuberculose qui fut atteint de variole et soumis à la médication xylolée.

II

TROUBLES ET LÉSIONS DES APPAREILS, TISSUS ET HUMEURS DE L'ORGANISME

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE. — SANG.

Affections du péricarde, du muscle cardiaque et de l'endocarde (articles didactiques, faits en collaboration avec MM. L. Brodier et P. Nobécourt, comprenant 280 pages de texte du *Traité des maladies de l'appareil circulatoire et du sang*, de MM. Debove et Achard).

Par sa nature, cette description didactique des affections du cœur se prête peu à l'analyse, et je ne signalerai pas les mises au point faites, tant sur le terrain de l'étiologie, que sur celui de l'étude clinique des lésions du cœur, notamment au point de vue de la nécessité d'une simplification des causes et des symptômes. Notre but fut surtout de montrer, comme je l'avais fait dans mes conférences de la Faculté, qui me servirent pour la rédaction de ces articles, tout ce que la pathologie cardiaque doit à l'enseignement de Potain.

J'ai, d'autre part, en 1906, comme agrégé chargé du cours de clinique de l'hôpital Saint-Antoine, fait une série de leçons sur la séméiologie cardiaque, notamment sur les arythmies (dédoublements et bruit de galop) sur les rétrécissements mitral et tricuspidien, sur la symphyse du péricarde d'origine tuberculeuse et rhumatismale, sur les lésions viscérales des asystolies, sur la thérapeutique cardiaque.

Sur l'énergie de la systole auriculaire. Avec le professeur Potain (*Bulletin médical*, 4 juittet 1900).

Dans une série d'expériences, nous avons voulu montrer que la systole aurieulairc est parfaitement eapable, quoiqu'on le nie, de soulever et même assez énergiquement la paroi thoraeique. Le professeur Potain s'était efforeé de démontrer que le soulèvement de la pointe du cœur n'est pas exclusivement la conséquenee de la systole ventrieulaire et les physiologistes ont objeeté que l'énergie de la systole aurieulaire est insuffisante à le produire. Nous avons à l'aide d'un appareil spéeial essayé de montrer qu'il n'en est rien. Nous avons fait pénétrer de l'eau dans les eavités ventriculaires, avec une pression préeisément égale à cellc que la physiologie nous cnseigne exister dans les oreillcttes au moment de leur contraetion ct nous avons reeherché quels poids peuvent soulever les ventricules ainsi distendus. Nous avons constaté que ce poids peut ètrc de 1 kil., 1 kil. et demi et même 2 kil.

Sur la pathogénie du renforcement présystolique du souffle de l'insuffisance aortique. Avec te professeur Potain (*Bulletin médical*, 4 juillet 1900.)

Dans une série de rccherehes et d'expérienees avec le profcsseur Potain, nous avons étudié la raison du renforcement présystolique du souffle de l'insuffisance aortique qui, bien souvcnt, fait eroire à tort à l'existenee d'un rétréeissement mitral. Nous avons pu nous rendre compte que cc renforcement présystolique peut être produit par la seule reneontre de l'onde vibrante deseendante des valvules aortiques insuffisantes avec celle, d'ailleurs aphone, venant de l'orifice mitral normal, au moment où celle-ei est accélérée par la systole aurieulaire.

Valeur du *siège maximum* dans le diagnostic différentiel des souffles anorganiquee. — Insuffisance mitrale par rupture d'un tendon valvulaire, résultant de lésions athéromateuses de l'endocarde chez nn malade atteint de cirrhose atrophique du foie. (*Bulletins de la Société anatomique*, 1891).

Il s'agit d'un homme de 72 ans qui, outre des signes manifestes d'une cirrhose avec atrophie du foie, présenta au niveau du foyer d'auscultation de l'orifice mitral, un souffle systolique inconstant, objet, pour cette raison, d'interprétations diverses.

Ce souffle est systolique, siège à la pointe, est légèrement superficiel, se propage peu, présente une intensité et un timbre variables. Durant les premiers examens, il disparaît à certaines révolutions cardiaques. J'étais donc disposé à le considérer comme un souffle extra-cardiaque, mais le professeur Potain, *se basant sur le siège maximum de ce souffle* à la pointe n'hésita pas à diagnostiquer une insuffisance mitrale.

Or, à l'autopsie, la valvule mitrale, dont les bords légèrement épaissis, ne présentaient aucune trace d'endocardite récente, *était suffisante ou insuffisante* selon qu'un cordage tendineux rompu, s'intercalait ou non entre les valves de la mitrale. L'extrémité de ce tendon était nettement bourgeonnante et au niveau de son point d'insertion sur la fibre, on pouvait retrouver une petite plaque d'athérome, cause de la rupture.

A l'examen histologique il y avait, au niveau de l'extrémité rompue, de la dégénérescence graisseuse des cellules de ces tendons avec infiltration calcaire des faisceaux conjonctifs.

Nous avons pensé que ce fait devait être signalé pour les raisons suivantes :

a) Localisation spéciale, relativement rare de l'athérome au niveau de l'endocarde, chez un sujet peu athéromateux, d'autre part.

b) Raison suffisante de la rupture du tendon, par le fait même de la lésion, sous l'influence d'une cause occasionnelle inconnue, mais sans traumatisme.

c) Concordance entre les faits de l'observation clinique et de l'examen anatomique ; souffle intermittent répondant à une lésion également intermittente.

d) Preuves à l'appui de la valeur de la recherche du siège maximum d'un souffle pour le diagnostic différentiel des souffles anorganiques et organiques; souffle apexien, fonction d'insuffisance mitrale; souffle extra-apexien, souffle extra-cardiaque.

Souffles anorganiques diastoliques de la base.

Relativement aux souffles cardio-pulmonaires (souffles diastoliques de la base), j'ai communiqué une série d'observations à mon ami M. Magdelaine, pour sa thèse, Paris, 1897.

Lésions de l'endocarde chez les tuberculeux.
(*Mémoire pour le concours de médaille d'or*; *dissert. inaug.*, Paris, 1894).

Ce premier mémoire montre que la tuberculose est, beaucoup plus souvent qu'on ne le pense, l'origine de lésions endocardiques diverses avec une pathogénie très complexe; le mémoire suivant, complément de celui-ci témoigne qu'une maladie du cœur spéciale, à genèse obscure jusqu'ici, peut avoir précisément pour origine l'une de ces formes de l'endocardite.

On connaissait depuis assez longtemps et on pouvait citer des exemples de tuberculisation du cœur, mais à titre de raretés et comme des curiosités anatomo-pathologiques qu'on ne songeait même pas à soupçonner pendant la vie, si bien que maladies du cœur et affections tuberculeuses paraissaient incompatibles et que beaucoup de médecins restaient attachés à la loi d'antagonisme édictée jadis par Rokitansky. Ni les statistiques les plus amples, ni les faits contradictoirement observés, n'étaient parvenus à élucider cette question confuse et surtout à donner la clef des contradictions qu'elles soulèvent.

L'association fréquente de la tuberculose, au rétrécissement mitral pur, ayant en ces derniers temps plus particulièrement attirée l'attention, cela devint pour moi l'occasion de reprendre, à un point de vue général, toutes les questions des affections endocardiques d'origine tuberculeuse.

Les conclusions de mon Mémoire sont basées sur l'analyse de plus de 200 observations, dont 80 environ personnelles, et sur des expériences et recherches de laboratoire.

Ces lésions endocardiques des tuberculeux ou chez les tuberculeux répondent à trois sortes d'altérations spéciales ayant une pathogénie différente et méritant une description à part, malgré leur coïncidence possible.

α. *Tuberculose proprement dite de l'endocarde*, exceptionnelle, qu'il s'agisse de tubercule caséeux ou de granulations grises.

Cette forme, dans laquelle le bacille, la plupart du temps, n'a pu être décelé, s'associe presque toujours à la granulie, à la tuberculose généralisée secondairement.

En médecine vétérinaire je n'ai pu en trouver aucun exemple, pas plus chez le singe, chez le bœuf, que chez les animaux tuberculisés expérimentalement (cobayes, chiens, lapins). Les injections intra-vasculaires les plus massives de tuberculose *humaine*, répétées à plusieurs reprises, n'ont pu reproduire entre mes mains cette variété de l'endocardite tuberculeuse.

β. La deuxième forme, de beaucoup la plus fréquente, répond aux faits d'*endocardite végétante, rarement ulcéreuse*, apparaissant à une époque avancée de la *phtisie ulcéreuse*.

Elle est due aux micro-organismes les plus divers (st. pyogenes, pneumocoque, b. coli); nombre de cas n'ont donné aucun résultat au point de vue bactériologique; 12 fois la preuve bactériologique a pu être donnée. (Barié, Guyon, P. Teissier.)

Il ne s'agit pas là d'une infection cadavérique, vu la localisation de la lésion sur un seul point, vu également la pureté des cultures obtenues.

L'origine des micro-organismes est variable, ils peuvent provenir des surfaces ulcérées des poumons ou de l'intestin, où ils peuvent trouver des conditions favorables de développement. Un certain nombre de causes que nous étudions longuement favorisent le dépôt de ces micro-organismes au niveau des voiles valvulaires.

Mais la tuberculose fait plus que d'ouvrir les voies à l'absorption microbienne; elle exagère également la gravité de l'affection et c'est ce qui nous a paru ressortir des recherches de Klein et de nos recherches sur l'action favorisante de la tuberculine sur les infections secondaires. Le poison tuberculeux peut en effet jouer un rôle immédiat en exaltant la virulence des microbes, hôtes habituels ou occasionnels de nos cavités.

Klein, injectant à des lapins sains du streptocoque, puis après, à une dis-

tance assez éloignée de la première injection, de la tuberculine, a constaté que les lésions étaient plus accentuées chez les animaux qui avaient reçu le streptocoque et la tuberculine. Il a noté de plus que si le streptocoque cultivé sur des milieux additionnés de tuberculine n'est pas modifié dans sa croissance, il l'est dans sa virulence. Chez deux malades exempts de tuberculose et atteints d'érysipèle guéri, l'injection de tuberculine a rappelé l'érysipèle.

Dans nos expériences, pratiquées avec le streptocoque, le tétragène, le staphylocoque doré, le bacterium coli commune, l'injection préalable ou subséquente de tuberculine a toujours déterminé une mort plus rapide de l'animal, et une septicémie plus marquée. Les injections préalables ou subséquentes d'extrait de bouillon glycériné réduit au 1/10 (et ne contenant pas de tuberculine) faites chez des animaux témoins n'aggravaient en rien l'infection expérimentale.

Dans la plupart de ces expériences, même en forçant la dose de la culture injectée, nous n'avons pu déterminer d'endocardite secondaire. Une seule fois nous avons obtenu chez un lapin inoculé avec le streptocoque deux végétations récentes sur le bord de la valvule mitrale; le streptocoque fut décelé dans le sang du cœur.

Ces résultats à peu près négatifs pouvaient s'expliquer par l'absence de toute lésion locale antérieure, et par ce fait que nous utilisions des lapins d'une santé antérieure apparemment parfaite avant l'injection.

γ. La troisième forme est représentée par ce que j'ai appelé : la *sclérose de l'endocarde*.

C'est une altération, non décrite jusqu'ici, et cependant fréquente chez les tuberculeux, à ce point qu'on la pourrait considérer comme une manifestation régulière de la tuberculose à évolution lente. A ne prendre en considération que les sujets âgés de moins de 35 ans et ne pouvant être taxés de sénilité, la lésion se rencontre chez la plupart d'entre eux.

Elle occupe l'endocarde pariétal, plus particulièrement la base, les environs des orifices, le sommet des muscles papillaires, des valvules, plus particulièrement la valvule mitrale, au niveau des bords adhérents. C'est une opalescence, un épaississement; histologiquement, c'est une transformation fibreuse de l'endocarde.

Il s'agit là d'une lésion dépendante de l'intoxication tuberculeuse. On connaît l'influence sclérosante des processus toxi-infectieux lents, notam-

ment du processus tuberculeux. Cette influence sclérosante se produit non seulement au voisinage immédiat des foyers tuberculeux, mais loin de ces foyers, dans d'autres organes.

Rien d'étonnant à ce que l'endocarde, membrane de vitalité médiocre, soumise dans quelques-unes de ses parties à des excitations incessantes et à des pressions répétées, arrive à être lésé.

Tout indique dans le processus fibreux, que nous avons étudié surtout au niveau de l'endocarde, un travail d'organisation lente d'un tissu conjonctif resté encore en certains points au stade embryonnaire et dont l'évolution, au lieu de se renfermer dans les limites du temps normal, s'accomplit plus vite du fait de cette irritation formative. Le tissu deviendra plus vite fibreux, parce que l'irritation physiologique a dépassé le but : c'est, en résumé, de la sénilité précoce localisée. On voit du reste des exemples analogues de ce travail d'organisation dans ces faits de transformation osseuse des cartilages du larynx chez les tuberculeux, survenant sous l'influence d'une irritation chronique de même nature.

Est-il possible d'aller plus loin et d'admettre que ce processus sclérosant, résultat de l'intoxication tuberculeuse lente, pourra s'affirmer chez les héréditaires de tuberculeux par une tendance évolutive semblable? Cette supposition est assurément vraisemblable, lorsqu'on voit les tissus des héréditaires de tuberculeux (scrofuleux ou chlorotiques) arriver d'une façon précoce à une organisation adulte, être fixés dans leur forme avant d'avoir atteint leur développement complet.

Les faits bien connus d'atrophies ou de sténoses congénitales, de scléroses ou de sténoses acquises chez les tuberculeux, en sont des exemples. Il devient dès lors peut-être légitime d'identifier sous une même influence pathogénique les rétrécissements localisés acquis, les rétrécissements de même nature congénitaux et même l'hypoplasie angio-hématique : aussi avons-nous tendance à rapprocher de la sténose mitrale pure certaines variétés de sténoses orificielles pures (rét. aortique; rét. de l'art. pulmonaire; rét. tricuspidien), dont l'étiologie est non moins obscure, l'évolution non moins spéciale.

Si les valvules ne sont pas altérées, on n'observe aucune manifestation clinique; si les valvules sont altérées, et il s'agit alors de sténose orificielle; on constate les signes de cette sténose.

Les données que j'ai défendues relativement à l'existence au cours de la tuberculose de lésions non spécifiques pouvant dépendre du bacille de Koch, ont trouvé leur confirmation dans les recherches d'Auclair, de Jousset, de L. Bernard, de Gougerot, etc. De même l'influence de la tuberculose, dans la détermination de processus endocardiques d'emblée chroniques aboutissant à la formation de sténoses orificielles pures, est devenue, il me sera permis de le rappeler, une notion aujourd'hui classique.

Rapports du rétrécissement mitral pur avec la tuberculose : étiologie, pathogénie, symptomatologie. (*Clinique médicale de la Charité*, Masson, Paris, 1894.)

Le *rétrécissement mitral pur* plus ou moins précoce dans son développement (il existe quelques exemples de congénitalité) se développe surtout chez la femme (Landouzy), et notamment chez la femme chlorotique (Potain, Landouzy, Gilbert). On peut le rencontrer également chez l'homme lymphatique. Son individualité anatomo-clinique est nettement définie. Or, on connaît depuis longtemps les relations de la tuberculose, de la chlorose et du lymphatisme.

De même que l'on trouve dans l'étude clinique du rétrécissement mitral pur, la preuve indéniable de l'existence de la chlorose, du lymphatisme; de même il est possible de retrouver dans les antécédents personnels ou héréditaires des malades porteurs d'un rétrécissement mitral pur, ou dans l'étude pathogénique du lymphatisme et de la chlorose, l'explication des rapports existant entre ces deux ordres de lésions.

Ces antécédents sont des plus caractéristiques; leur histoire varie peu. Toujours ou presque toujours il s'agit de jeunes filles ou de jeunes garçons issus de *souche tuberculeuse*, qui ont conservé de leur enfance des traces persistantes de lymphatisme, qui durant une adolescence chétive, sont devenus chlorotiques, ou sont restés en suspicion de tuberculose.

De là à établir les rapports de la tuberculose et du rétrécissement mitral pur, il n'y a qu'un pas, qu'il paraît légitime de franchir. En présence de ces faits cliniques indiscutables, on était en droit de se demander si le rétrécissement mitral pur, si différent des autres cardiopathies, si caractéristique

dans son évolution, n'emprunte pas justement ces caractères particuliers à la cause dont il relève, au terrain sur lequel il évolue. Cette idée, des rapports de la tuberculose et du rétrécissement mitral pur, émise par le professeur Potain, soupçonnée par le professeur Tripier, est celle que j'ai cru devoir défendre avec certaines modifications.

La tuberculose est en réalité trente-cinq fois plus fréquente chez les malades atteints de rétrécissement mitral pur, que chez ceux atteints d'autres lésions valvulaires où elle fait pour ainsi dire défaut.

Ces rapports de la tuberculose avec le rétrécissement mitral pur sont en contradiction avec la loi de Rokitansky, mais ils la confirment en ce sens que la tuberculose pulmonaire s'efface ou s'éteint progressivement chez les individus porteurs de rétrécissement mitral pur : il y a là un véritable antagonisme d'évolution. Renaut, Lépine ont expliqué cet antagonisme par l'existence de l'œdème pulmonaire d'origine cardiaque; Caennens, élève de Tripier, par les propriétés antifermentatives ou antitoxiques du sérum transsudé à travers les vaisseaux pulmonaires. Mon maître, le professeur Potain, oppose depuis longtemps les affections cardiaques avec *hyperémie pulmonaire* formant obstacle à l'évolution de la tuberculose pulmonaire, aux cardiopathies avec *anémie pulmonaire* favorisant au contraire l'évolution de la tuberculose (comme le rétrécissement de l'artère pulmonaire, par exemple). Le malade atteint de rétrécissement mitral pur meurt cardiaque, alors que celui atteint de rétrécissement de l'artère pulmonaire meurt tuberculeux.

Dans les faits rapportés par le professeur Potain, dans les faits que j'ai observés moi-même, toujours la tuberculose restait localisée ou discrète, paraissait même en voie de régression.

A mon avis, il faut tenir compte également de ce fait que les formes de tuberculose rencontrées chez les malades atteints de rétrécissement mitral ont une évolution lente dès le début, sont *l'expression d'une infection atténuée originellement*. Tantôt, en effet, au lieu de tuberculose pulmonaire discrète, il s'agissait de tuberculose ganglionnaire ou osseuse, en voie d'évolution torpide.

Et du reste, même dans le rétrécissement de l'artère pulmonaire, où les conditions favorables à l'évolution de la tuberculose pulmonaire sont réalisées, cette tuberculose évolue cependant lentement (C. Paul). Bonet faisait d'autre

part remarquer que les signes de rétrécissement mitral s'observent surtout chez les chlorotiques qui guérissent.

Cette étude sur le rétrécissement mitral pur a été complétée de toute une série de recherches cliniques sur cette affection spéciale du cœur qui ont servi de base :

A la thèse de Mlle Reless, Paris, 1896 : sur la **valeur diagnostique de la dureté du premier bruit dans le rétrécissement mitral pur** ;

A la thése de M. R. Gochbaum, Paris, 1894 : sur l'**évolution du rétrécissement mitral pur basée sur la modification des signes physiques** ;

A la thèse de M. H. Machado, Paris, 1897 : sur la **valeur séméiologique de la percussion de l'oreillette**.

J'ai, avec M. Machado, fait une étude anatomo-clinique du siège de l'oreillette gauche par rapport à la région dorsale gauche postérieure ; j'ai vérifié anatomiquement l'exactitude du procédé de percussion de cette oreillette, et montré la valeur de cette détermination, dans le rétrécissement mitral.

Observations et documents sur les cardiopathies valvulaires et névroses. (Ayant servi de point de départ à la thèse de M. Melo, Paris, 1896.)

Observations et documents à l'appui de cette idée soutenue notamment par M. Potain, que les cardiopathies valvulaires peuvent s'accompagner, à diverses périodes de leur évolution, de troubles nerveux ressortissant à l'hystérie, à la neurasthénie, à l'épilepsie, à la folie ; ces cardiopathies agissant le plus souvent, à titre de cause occasionnelle ou prédisposante, mais parfois à titre de cause réellement déterminante.

Sur le rétrécissement de l'artère pulmonaire. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 avril 1901.)

A propos d'une observation concluant à un rétrécissement de l'artère pulmonaire, j'invoque contre cette hypothèse l'absence de dilatation des cavités

droites et l'exagération du bruit d'auscultation qui semble plutôt un bruit artério-veineux que valvulaire.

Observation d'un cas de communication congénitale entre l'aorte et l'artère pulmonaire.

Cette observation a servi de base au travail de M. L. Cazin. Paris, 1897, sur cette lésion congénitale.

De l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Les données de ce travail ont fait l'objet d'une leçon clinique; je les ai ensuite communiquées à M. Lian pour sa thèse inaugurale (Paris, 1909).

On parle beaucoup depuis un certain nombre d'années d'insuffisance mitrale fonctionnelle; or, cette affection reste exceptionnelle, si l'on veut simplement juger sur les faits. Cette étude repose sur trois cas d'insuffisance mitrale fonctionnelle dont l'autopsie a permis le contrôle anatomique.

Cette insuffisance exige pour se produire des conditions multiples rarement réunies, à savoir : une dilatation considérable de la cavité ventriculaire, dilatation brusque ou lente entraînant non seulement la dilatation de l'anneau (qui peut manquer et n'est pas à elle seule suffisante comme l'a si justement fait remarquer Bristowe), mais surtout une déviation des muscles papillaires et des cordages tendineux. Ceux-ci, trop courts malgré un allongement compensateur, et disproportionnés par rapport aux dimensions de la cavité ventriculaire, ne permettent pas, même sur le cadavre, l'adossement ou le relèvement des voiles valvulaires.

Il y a là, réserve faite du mécanisme mitral, des conditions analogues à celles qui réalisent si fréquemment l'insuffisance tricuspidienne fonctionnelle.

L'expérimentation et l'observation sont d'accord pour établir la rareté des conditions propres à réaliser cette insuffisance mitrale fonctionnelle. Leurs enseignements vont quelque peu à l'encontre des tendances actuelles qui invoquent trop souvent l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Le désaccord s'accentue quand on compare les signes cardiaques de cette insuffisance aux caractères des souffles que leur attribuent certains auteurs.

Les souffles de l'insuffisance mitrale fonctionnelle sont exactement similaires de ceux de l'insuffisance mitrale organique, leur mode de détermination étant identique. Ils ne ressemblent donc en rien aux souffles anorganiques de la pointe pour l'interprétation desquels Hesse et Krehl ont voulu incriminer l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

L'analyse des faits ne légitime en définitive que les conclusions suivantes :

1° Il peut exister, à côté de l'insuffisance mitrale organique, des insuffisances mitrales fonctionnelles. Mais ces insuffisances sont relativement exceptionnelles.

2° Les insuffisances mitrales fonctionnelles relèvent d'une dilatation considérable du ventricule gauche, éloignant les insertions des piliers valvulaires; dilatation brusque ou lente relevant d'une altération du muscle cardiaque.

3° Un certain degré d'insuffisance mitrale relative se surajoute parfois à l'insuffisance mitrale fonctionnelle, en raison de la dilatation possible de l'anneau auriculo-ventriculaire, dilatation beaucoup plus rare.

4° Le souffle de ces insuffisances mitrales fonctionnelles présente les mêmes caractères que ceux du souffle de l'insuffisance mitrale organique.

5° L'existence de ces insuffisances mitrales fonctionnelles ne peut servir à interpréter les souffles anorganiques de la pointe, souffles en grande majorité cardio-pulmonaires.

6° Les conditions pathogéniques de ces insuffisances mitrales fonctionnelles permettent de se rendre compte de la gravité de leur signification pronostique.

Des cas de véritable hémi-asystolie, localisée au cœur gauche, me permettent d'incriminer les lésions vasculaires intra-cardiaques, comme condition favorable à la détermination de l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Application des rayons de Rœntgen à la séméiologie cardiaque. Avec le professeur Potain. (*Bulletin méd.*, juillet 1900 et *Semaine médicale*, décembre 1900.)

1° Les rayons X rendent le grand service de nous donner une confiance plus grande et vraiment absolue, dans les procédés de délimitation des organes, notamment du cœur. Les délimitations des viscères faites et dessinées étaient comparées avec les images radioscopiques de ces viscères, en tenant compte des corrections nécessaires, leur identité étant prouvée par la comparaison.

2° L'application des rayons X à l'étude des mouvements du cœur vient confirmer les données établies par Potain sur les relations existant entre certains mouvements du cœur et le mécanisme des souffles cardio-pulmonaires.

De la dilatation aiguë du cœur au cours du rhumatisme articulaire aigu. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 29 mars 1901.)

Dans la plupart des faits connus de dilatation du cœur au cours de la fièvre rhumatismale polyarticulaire aiguë, l'endocarde ou le péricarde sont intéressés, soit qu'il s'agisse d'endo-péricardite aiguë, soit qu'il s'agisse de lésions antérieures chroniques. Je n'ai pu relever comme observations se rapprochant des nôtres, qu'un fait de Laugier en 1888, une seule observation d'Henschen et les cas de Lees.

Les observations que j'apporte à l'appui de cette étude ont trait à des dilatations aiguës du cœur ayant eu lieu au cours d'un rhumatisme articulaire franc, sans qu'un signe quelconque d'endocardite ou de péricardite se fût manifesté, sans qu'à aucun moment une cause d'ordre réflexe ou purement mécanique susceptible de réagir sur le cœur pût être observée.

La dilatation aiguë du cœur se manifeste par un agrandissement notable et une déformation de la matité et par l'existence d'un choc diastolique, témoignage d'une perte de tonicité du muscle cardiaque.

S'agit-il d'un trouble fonctionnel du myocarde par défaut d'innervation ou de circulation intra-cardiaque comme cela se voit dans certaines infections, ou s'agit-il d'une myocardite aiguë?

Il est difficile de conclure en toute certitude. En tout cas, on n'est pas autorisé à admettre le simple trouble fonctionnel, sous le prétexte que la dilatation cardiaque a évolué sans que l'état général du malade en fût aggravé. Il est permis d'accepter au contraire que le choc diastolique peut signifier une insuffisance nette du myocarde. Les observations de Weil et Barjon, de Bard, de Henschen, de Merklen et Rabé ont montré d'ailleurs que dans le rhumatisme articulaire aigu le myocarde peut être touché de façon aiguë ou suraiguë.

Quoi qu'il en soit, les faits que j'ai cru devoir rapporter témoignent de l'existence de la dilatation aiguë du cœur chez le rhumatisant en l'absence de toute lésion endo-péricardique. Ils montrent que cette dilatation aiguë, quelle qu'idée que l'on ait de sa pathogénie, doit être recherchée en ce qu'elle est un indice d'une certaine valeur pour le pronostic immédiat ou éloigné du rhumatisant et du cardiaque rhumatisant. Les observations et les interprétations auxquelles elles me paraissaient prêter ont fait l'objet de la thèse de M. Chomet. (*Dilatation du cœur dans le rhumatisme articulaire aigu*, Paris, 1902.)

Le myocarde dans la variole hémorragique. En collaboration avec M. Tanon.
(*Congrès pour l'avancement des sciences*, Session de Reims 1907.)

Ce mémoire repose sur une série d'observations qui, recueillies au double point de vue clinique et anatomique, nous ont donné les résultats que nous résumons brièvement :

1° L'insuffisance hépatique antérieure à la variole, et habituellement aggravée par elle, joue un rôle important dans la pathogénie des formes hémorragiques précocement mortelles de la variole ou des hémorragies secondaires de la variole grave;

2° Cliniquement; absence de tous signes permettant de reconnaître l'existence d'une dilatation aiguë ou pouvant témoigner d'une insuffisance aiguë du myocarde. On ne trouve, en effet, ni modifications de volume des cavités cardiaques ni bruit de galop. Les seules manifestations cardio-vasculaires observées sont : la tachycardie plus ou moins marquée, parfois accompagnée de rythme fœtal, dont l'importance marche de pair avec la fièvre et la dyspnée,

l'accentuation du 2[e] bruit de l'artère pulmonaire, la présence d'un souffle anorganique, la diminution de la pression artérielle.

3° Vérification anatomique des constatations cliniques. — Macroscopiquement — le plus habituellement ecchymoses sous-endocardiques et souspéricardiques; pas de modifications apparentes de volume, de poids, de consistance; coloration quelquefois très foncée. — Histologiquement — lésions très discrètes de la fibre musculaire sans réelle importance — foyers très limités d'infiltration leucocytaire autour des vaisseaux distendus, quelquefois rompus — lésions dominantes d'endo-periarterite artériolaire — et rupture de capillaires aboutissant à des infarctus microscopiques.

Par ce mémoire qui n'est qu'un chapitre isolé d'études systématiques sur l'appareil cardio-vasculaire dans les infections et qui ne prétend point être une étude complète du myocarde dans la variole, nous concluons contrairement à l'opinion défendue par certains auteurs : que dans les formes les plus graves de la variole, dans les formes hémorragiques, les lésions parenchymateuses et conjonctives du muscle cardiaque sont minimes et qu'il n'existe aucune lésion capable de réaliser une symptomatologie cardiaque exclusive ou prédominante.

Les troubles cardiaques dans l'érysipèle (les dilatations aiguës du cœur) (*Semaine médicale*, 12 janvier 1910).

Dans ce travail, après avoir montré quelles sont les raisons du désaccord qui semble exister aujourd'hui encore sur la fréquence et le mode d'interprétation de quelques-unes des complications cardiaques observées au cours des maladies infectieuses et de l'érysipèle, je m'attache à étudier plus particulièrement l'influence de l'érysipèle sur le myocarde. Je montre que cette influence a été trop amoindrie, parce qu'on ne retient comme lésions du myocarde que les faits où la symptomatologie cardiaque domine la scène et qu'on néglige tout un ensemble de troubles réels dont la connaissance n'est cependant pas indifférente.

Chargé en 1905, au bastion 29, du service des érysipélateux, j'ai été à même d'examiner plus de 500 érysipèles chez lesquels j'ai exploré chaque

jour systématiquement et d'une façon minutieuse l'appareil cardio-vasculaire de malades adolescents, adultes ou vieillards des deux sexes. A ne retenir que les observations les plus documentées au nombre de 350, et à en exclure celles qui appartiennent à des malades trop âgés, à des malades ayant un lourd passé pathologique, ou porteurs de lésions orificielles anciennes, je trouve 44 cas de dilatation aiguë du cœur (plus particulièrement de dilatation des cavités droites).

Les choses se passent généralement ainsi : au cours d'un érysipèle de la face, du tronc ou des membres, le plus souvent à la période d'évolution active, plus rarement au début, moins rarement au décours, et alors que l'attention vers l'appareil cardio-vasculaire n'est attirée par aucun trouble fonctionnel particulier, la percussion de cet organe permet de déceler une déformation et surtout un agrandissement de la matité cardiaque. Accompagnant cette dilatation, mais sans aucun rapport avec elle, et comme elle dépendant de l'érysipèle, se manifestaient un certain nombre de signes cardio-vasculaires : tachycardie, dédoublements physiologiques des bruits normaux, accentuation du deuxième bruit pulmonaire, plus rarement arythmie due à des intermittences vraies ou à l'interposition d'un souffle extra-cardiaque, simulant, comme je l'ai montré pour la scarlatine, un rythme de galop.

Les conditions pathologiques au milieu desquelles apparaît cette dilatation aiguë du cœur sont multiples. Ce qu'il convient toutefois d'affirmer c'est qu'elle survient alors que l'érysipèle revêt les allures les plus régulières, et chez des sujets jeunes, sans antécédents, sans tare cardiaque ou viscérale ancienne, sans endo-péricardite récente ou contemporaine. Mais si l'érysipèle peut être seul à l'origine de ces dilatations du cœur, je ne prétends pas que leurs relations soient toujours aussi directes, aussi étroites, aussi exclusives. C'est ainsi qu'on peut relever tout un ensemble de causes fréquentes : infections successives, rapprochées, emphysème pulmonaire, grossesse ou accouchement récent, troubles dyspeptiques habituels, lésions du foie ou du rein.

J'envisage ensuite les conditions pathogéniques que les faits expérimentaux et cliniques permettent d'invoquer pour l'interprétation de ces insuffisances myocardiques en concluant que la myocardite, comme l'endocardite, n'est pas forcément l'expression locale d'une infection ou d'une intoxication profondes.

Le cœur des scarlatineux.

Les troubles de rythme cardiaque (rythmes de galop) au cours de la scarlatine.
(Mémoire publié dans le volume anniversaire dédié au Professeur Teissier, de Lyon, 1909).

Les observations que j'ai pu faire chez l'enfant comme chez l'adulte atteints de scarlatine me permettent de dire que, contrairement à l'opinion courante, cette maladie, même dans ses formes graves et lorsqu'il n'y a pas septicémie streptococcique, n'a qu'une influence très limitée sur les lésions de l'endocarde, qu'elle respecte le plus habituellement l'endocarde déjà lésé et que son action sur le myocarde est également restreinte.

Relativement aux troubles de rythme, si fréquents dans la scarlatine, l'accord serait plus complet, abstraction faite des rythmes de galop. Nombre d'auteurs considèrent que le bruit de galop se remarque dans la scarlatine plus que dans une autre maladie générale, par suite de la fréquence relative des complications cardio-rénales. Sans vouloir nier l'existence du choc diastolique gauche à la suite de la néphrite scarlatineuse, je dois avouer qu'au cours de l'épidémie de scarlatine qui a duré de 1905 à 1909 et où j'ai été à même d'examiner plus de 6000 scarlatineux, dont quelques-uns avec déterminations rénales graves, je n'ai pas rencontré un seul fait de ce genre. Le choc diastolique droit par contre est un peu moins exceptionnel que le choc diastolique gauche. L'un et l'autre n'ont rien de commun avec les rythmes de galop qui se rencontrent fréquemment dane la scarlatine et qui me paraissent avoir été souvent confondus, plus particulièrement par les auteurs qui employant indifféremment, et à tort, l'un ou l'autre de ces termes, leur accordent une signification identique.

Les rythmes de galop, qui sont l'objet de ce travail, sont des rythmes de galop systolique dus à l'interposition en un point quelconque du petit silence d'un souffle extra-cardiaque, cardio-pulmonaire, dont les caractères sont le plus souvent estompés par suite de la rapidité des mouvements du cœur.

C'est une donnée classique que la scarlatine a une action toute particulière sur la fréquence du rythme cardiaque et que cette tachycardie est souvent hors de proportion avec l'hyperthermie et la dyspnée qu'elle accompagne.

Or cette tachycardie avec rythme fœtal ou simplement raccourcissement du grand silence est la condition dominante de ces rythmes de galop, comme elle est la condition prédisposante la plus marquée de la détermination des souffles extra-cardiaques.

Les raisons qui militent en faveur de l'interprétation de ce phénomène sont : 1° l'absence de toute lésion cardiaque capable de réaliser le choc diastolique vrai ; 2° l'absence de caractères stéthoscopiques du choc diastolique vrai ; 3° le caractère systolique du bruit ; 4° son siège dans les régions où se manifestent les souffles extra-cardiaques ; 5° la mobilité de ce rythme par les changements de position et son remplacement par un souffle extra-cardiaque ; 6° sa disparition dès que le cœur reprend une fréquence moindre et l'apparition dans le même point d'un souffle extra-cardiaque.

Ces rythmes de galop qui sont d'observation quotidienne dans la scarlatine, se rencontrent avec une fréquence moindre dans la rougeole, dans la variole, dans la fièvre typhoïde, chaque fois en définitive que le bruit anormal interposé coïncide avec une tachycardie marquée. Dans la fièvre typhoïde ils ne sont autres, à mon avis, que les faits de bruits de galop mésosystoliques de Cuffer et Barbillon, qui ont échafaudé sur leur existence des hypothèses inadmissibles.

Les faits que je signale sont un nouvel exemple des erreurs auxquelles peuvent donner naissance les souffles anorganiques et suffiraient, s'il était besoin, à témoigner de l'importance pratique que comporte la connaissance approfondie de ces souffles.

Les troubles fonctionnels du cœur dans la scarlatine. (Lecture à l'Académie de médecine, séance du 2 mai 1910.)

Relativement au rôle de la scarlatine dans l'étiologie des lésions du cœur, il semble que les données classiques sont trop souvent, encore aujourd'hui, soumises aux enseignements d'une époque où l'exploration du cœur était moins méthodique, sa délimitation négligée, les souffles extra-cardiaques méconnus et où également le contrôle anatomique était moins exigeant. Dans ce travail, j'envisage surtout les troubles fonctionnels cardiaques habituels à la scarlatine.

J'étudie tout d'abord la tachycardie, sa précocité, son importance, sa durée, sa prédominance habituelle sur l'hyperthermie; puis les modifications de rythme qui peuvent être la conséquence de la tachycardie (raccourcissement du grand silence, rythme fœtal de Stockes) ou qui l'accompagnent (dédoublements du premier et du deuxième bruit, accentuation des bruits sigmoïdiens).

L'arythmie vraie, les intermittences semblent plutôt exceptionnelles et relèvent parfois de causes étrangères à la scarlatine.

Comme conséquence de la tachycardie j'insiste sur les souffles extra-cardiaques que j'estime, avec mon collègue Nobecourt, se rencontrer au cours de la maladie dans une proportion plus considérable que celle admise par Potain, par M. Roger. Le diagnostic de ces souffles est le plus souvent facile, mais parfois lorsque la tachycardie est extrême, ils perdent quelque peu leur caractère soufflant et simulent des rythmes à trois temps, rythmes de galop sur lesquels j'ai insisté par ailleurs.

J'étudie en terminant la signification des troubles fonctionnels cardiaques. La tachycardie de la scarlatine (différente en cela de la tachycardie de la fièvre typhoïde), phénomène habituel et non à proprement parler anormal de la période d'invasion, ne signifie pas myocardite aiguë.

Le pronostic ne devient fâcheux que lorsqu'une tachycardie extrême se surajoute à une hyperthermie et une dyspnée excessives. Mais en pareil cas, les troubles cardio-respiratoires, d'origine bulbaire semble-t-il, témoignent au même titre que l'hyperthermie, de l'intensité du processus infectieux. Il serait erroné de dire que l'élément de gravité appartient exclusivement au trouble cardiaque.

Les complications cardiaques au cours des diverses variétés de l'érythème polymorphe. En collaboration avec M. Schœffer (*Presse médicale*, 27 août 1910).

L'histoire des complications cardiaques de l'érythème polymorphe repose sur des documents que les traités dogmatiques ont rendus classiques. La plupart des auteurs ne mettent en doute ni la réalité ni la fréquence de ces complications; aucun, à notre connaissance, ne s'est élevé contre l'opinion for-

mulée il y a près de 20 ans par Garrod que l'endocardite est une des complications les plus communes de l'érythéme noueux.

Or, la lecture attentive des observations, leur comparaison avec celles que nous avons pu recueillir, nous confirment dans cette idée que la critique de ces faits est non seulement possible mais nécessaire, et que leur revision ne peut que bénéficier de la connaissance plus précise des syndromes cutanés réunis sous le nom d'érythème polymorphe comme de la notion plus exacte des signes qu'une technique plus parfaite nous a donnés pour le diagnostic précoce des lésions aiguës de l'endocarde.

Notre étude repose sur 54 faits d'érythéme polymorphe ; 44 répondant à la variété maculo-papuleuse, 3 à la variété vésiculeuse, 7 à la forme bulleuse.

Tous ces malades arrivérent à Claude-Bernard, parfois avec le diagnostic de rougeole, plus souvent avec celui de variole. Leur observation très exactement prise nous a permis de relever cliniquement un ensemble de points sur lesquels il ne semble pas que l'attention des auteurs se soit fixée ; à savoir : *l'hypertrophie de la rate* dont le degré marche de pair avec le gravité du syndrome ; *l'hypotension artérielle* plus ou moins accentuée.

Après avoir envisagé les diverses notions étiologiques et pathologiques relatives à l'érythéme polymorphe et montré que cette étiologie est essentiellement variée, que chaque théorie ne peut prétendre comporter qu'une part de vérité, nous avons, aprés sélection attentive, été surpris du petit nombre de faits sur lesquels repose la notion des complications cardiaques de l'érythéme noueux polymorphe.

Les observations de Zuckoldt, de Lewin, de Stolzenberg, de Senator, pour ne citer que celles recueillies dans les mémoires les plus cités sont toutes sujettes à critiques : on n'en peut trouver aucune dans lesquelles les raisons du diagnostic d'endocardite soient péremptoires. Ces observations ont été recueillies à une époque où il était classique de considérer le souffle comme seul indice d'inflammation de l'appareil vasculaire. Aussi, pour la plupart, réserve faite de quelques troubles fonctionnels ne mentionnent-elles que l'existence d'un souffle plus ou moins persistant ou passager, débutant, de façon précoce dés le début ou peu de jours après l'apparition de l'érythème, disparaissant, soit avec le syndrome général qui accompagne l'érythème, soit avec l'érythème ; souffle le plus souvent systolique, s'entendant à la pointe, aux

autres orifices ou sans localisation orificielle précise. Aucune indieation n'est donnée relativement aux modifications des bruits normaux; aucune notion, par conséquent, de la phase d'endocardite. Or, la plupart de ces souffles trop précoces ou trop éphémères semblent n'être, en réalité, que des souffles cardio-pulmonaires.

La comparaison est, d'autre part, instructive qui montre qu'à l'époque où la parenté de l'érythème et du rhumatisme articulaire aigu était l'objet de brillantes discussions, et où l'existence de complications cardiaques était considérée comme un argument puissant en faveur de ce rapprochement, les observations de complications endo-péricardiques sont relativement fréquentes; qu'au contraire, elles font le plus souvent défaut dès que d'autres raisons étiologiques et pathogéniques sont invoquées.

Les données de Potain, relativement à la fréquence des souffles extra-cardiaques, ont permis de réviser l'histoire des endocardites aiguës au cours des diverses infections. J'ai montré que la confusion ne se bornait pas, en pareil cas, à les prendre pour des souffles organiques et que leur interposition en divers points de la systole, pouvait simuler des rythmes à trois temps, objet de multiples erreurs d'interprétation. L'examen de nos observations légitime, à la lumière des données de Potain, la révision des complications cardiaques de l'érythème polymorphe.

Sur les 44 observations d'érythème noueux que nous avons pu étudier, 12 comportent l'existence d'un souffle extra-cardiaque, et cette proportion est sensiblement celle répondant à la fréquence des complications cardio-valvulaires enregistrées dans les observations déjà rapportées. En dehors de ce souffle, nous avons relevé une tachycardie plus ou moins marquée, en rapport avec la fièvre; des modifications d'intensité des bruits du cœur, plus particulièrement l'accentuation du 2e bruit aortique; des dédoublements physiologiques du 1er plus souvent du 2e bruit. Dans 2 cas seulement nous avons noté une arythmie passagère accompagnant une légère dilatation des cavités droites, dilatation indépendante d'une péricardite, dont, soit dit ici, nous n'avons trouvé trace dans aucun des faits. Dans un cas d'érythème bulleux, nous avons assisté à l'évolution d'une endocardite aiguë qui devait aboutir à une insuffisance mitrale, et que nous rapportons par ailleurs.

En résumé, sans prétendre que des lésions endo-péricardiques ne puissent

survenir au cours de l'érythème polymorphe, sous forme de lésions discrètes, limitées, qui échapperaient à l'exameu et n'auraient guère qu'une existence anatomique, plus souvent peut-être que sous formes de lésions intenses, nous croyons devoir conclure :

1° Que le nombre des faits précis, concernant des lésions endo-péricardiques de l'érythème polymorphe, est des plus restreints ;

2° Qu'il semble bien que, contrairement à l'opinion de Garrod et de Lewin, les lésions endocardiques capables de donner naissance, au cours des diverses variétés d'érythème polymorphe, à des lésions orificielles, représentent l'exception ;

3° Que, dans nombre des observations d'érythème polymorphe où il est fait mention de lésions valvulaires, les souffles constatés répondent en réalité à des souffles extra-cardiaques méconnus.

Les troubles fonctionnels et les lésions cardiaques de la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques (*Journal médical français*, 15 juin 1911).

Les divergences les plus absolues, à ne retenir que les documents les plus complets et les plus véridiques, subsistent sur la nature des troubles fonctionnels cardiaques de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, ou sur la fréquence et la gravité des complications cardiaques qui s'y peuvent rencontrer.

Ces divergences s'affirment tout d'abord, selon que dans les traités, la méningite cérébro-spinale est, en raison de l'importance du syndrome méningé, décrite au chapitre des affections du système nerveux, ou selon qu'elle est classée parmi les maladies contagieuses, parce que l'on a considéré son caractère épidémique.

Et l'on peut s'étonner de voir les traités des maladies du cœur rester absolument silencieux à l'égard de la méningite cérébro-spinale et ne pas lui accorder à l'étiologie la place qu'ils donnent à titre exceptionnel, au typhus exanthématique, à la morve, à la dengue, au choléra.

Pour toutes ces raisons j'ai cru devoir reprendre cette étude, et j'ai analysé pour cela les faits anciens ou récents déjà connus et les faits que j'avais pu observer moi-même à l'hôpital Claude-Bernard en 1909.

Troubles fonctionnels.

Ils se résument le plus généralement à des modifications dans la vitesse du rythme cardiaque. Mais ils répondent aussi à des types variés dont quelques-uns ne sont appréciables qu'à l'examen du cœur. Ils peuvent étre représentés par l'arythmie totale.

Trois opinions principales subsistent sur la modalité, la date d'apparition, la gravité de ces troubles. La première accepte que la tachycardie est le phénoméne initial et que cette tachycardie à mesure que les symptômes s'amendent, s'apaise, le chiffre des pulsations revenant à la normale ou même devenant inférieur à la normale; la seconde admet au contraire que le pouls se ralentit dés le début et que la tachycardie ne succède à la bradycardie qu'à mesure de l'amélioration de l'état général.

Pour les adeptes de la troisiéme opinion, la caractéristique du rythme cardiaque de la méningite cérébro-spinale est surtout de n'obéir à aucune régle, de différer de façon absolue pour des cas apparemment similaires, de subir sans cause appréciable ou sous l'influence d'une cause banale, des oscillations brusques passagéres se manifestant successivement en des sens opposés et cela indépendamment de la marche des symptômes avec lesquels ils sont le plus souvent liés.

Cette dernière opinion me paraît la plus exacte et la plus conforme aux faits; cela n'a pas lieu de surprendre, car elle est d'accord avec ce que l'on voit le plus généralement lorsque des états méningés se développent au cours d'une toxi-infection générale aiguë et lorsque la localisation méningée pour être dominante ne résume pas à elle seule toute la maladie.

Dans nombre de mes observations, j'ai relevé cette instabilité, cette variabilité si déconcertantes du pouls; j'ai également noté que dans les formes de moyenne intensité, formes de l'adulte, la tachycardie est habituelle dès le début. Lorsque la méningite évolue vers la guérison, une bradycardie relative vient souvent remplacer la tachycardie.

Il y a lieu de tenir compte de l'âge, de la gravité de la méningite, de ses variétés : spinale, cérébro-spinale ou cérébrale.

Les raisons les plus banales peuvent précipiter le pouls; mouvements du malade, son émotivité, l'approche du médecin, les exacerbations douloureuses

(comme dans une observation de M. Chauffard). Tout agit au maximum sur un systéme nerveux hyperexcitable, et s'amplifie en raison de cette lucidité intellectuelle comme exacerbée, habituelle aux formes spinales, et que j'ai cru devoir décrire particuliérement dans l'une de mes communications sur la méningite cérébro-spinale aiguë.

Les rapports que présente le pouls avec le degré de la température, de la pression artérielle, de la respiration, sont intéressants à noter.

L'asynchronisme du pouls et de la température est pour moi un phénoméne habituel, bien que les hyperthermies les plus fortes s'observent pour les périodes ultimes en même temps que les tachycardies les plus prononcées. Même discordance pour les rapports du pouls et de la fréquence des respirations, réserve faite des périodes ultimes ou de l'intervention d'une complication pulmonaire.

Les relations du pouls et de la pression artérielle étudiées par M. Parisot dans un récent article sur l'état de la pression artérielle au cours des méningites en général, ont été de ma part l'objet d'un travail communiqué au Congrès médical de Paris 1910 (voir page 132). Dans ce mémoire, je n'y reviens que pour m'opposer en partie aux conclusions de M. Parisot. Pour cet auteur, l'élévation de la pression artérielle, la bradycardie qui l'accompagne, sont sous la dépendance de l'intensité du processus infectieux, mais elles sont surtout conditionnées par l'exagération de la pression intra-rachidienne. Lorsque la P. A tend à revenir à la normale et que la bradycardie s'atténue c'est que la pression intra-rachidienne diminue. Le ralentissement du pouls, l'hypertension artérielle deviennent l'indice de l'hypertension intra-rachidienne; le pouls s'accélère dès que la pression intra-rachidienne diminue, aprés la ponction lombaire par exemple.

Dans les faits que j'ai observés, j'ai au contraire constaté que la ponction lombaire et l'intervention sérothérapique se traduisent par la diminution de la tachycardie, l'abaissement de la température et parfois aussi par l'élévation de la pression artérielle. Et il semble en définitive n'exister aucune relation entre la fréquence du pouls et le degré de la P. A. Sladen, d'autre part a montré que dans les cas où les pressions intra-rachidiennes sont le plus élevées se rencontrent les pouls les plus rapides.

Comme autres manifestations fonctionnelles; j'ai relevé la possibilité du

dicrotisme, de l'arythmie plutôt exceptionnelle, du rythme fœtal; j'ai constaté la rareté des dédoublements du 1er et du 2e bruits que j'ai attribuée à la fixité relative de la pression intra-thoracique; cette fixité relevant elle-même de cette surdistension des poumons, sur laquelle j'ai insisté par ailleurs et que maintient un thorax dilaté et rigide.

J'étudie ensuite la complexité des conditions pathogéniques qui peuvent déterminer et modifier ces troubles fonctionnels (intervention d'un processus infectieux; d'une réaction nerveuse, de localisation, d'étendue, ou de durée variables). Toutes ces causes expliquent pourquoi on ne retrouve pas dans la M. cérébro-spinale à méningocoques la périodicité cyclique et régulière que l'on observe dans certaines méningites localisées dues à un traumatisme crânien, à une infection du voisinage, ou dans certaines formes de M. tuberculeuse. Et je termine par les données relatives à la valeur séméiologique de ces troubles fonctionnels, valeur qui ne peut guère être schématisée en raison même du polymorphisme de ces troubles.

Lésions cardiaques.

Sur les complications cardiaques proprement dites, sur leur fréquence, ou sur leur importance, si des divergences se manifestent également, la mise au point est plus facile. Il suffit d'analyser les faits, et de faire table rase des discussions qui vont au delà des faits.

Deux points me paraissent dominer l'histoire de ces complications : c'est d'abord leur rareté; c'est ensuite que leur histoire repose sur des constatations anatomiques plus que sur des observations cliniques.

Il en va ainsi de la *péricardite* qui n'est généralement pas reconnue pendant la vie et qui pour réaliser la complication la moins rare, est cependant exceptionnelle. Je rapporte les faits hors de toute contestation, et je montre que sur les 32 autopsies que j'ai pu faire je n'ai relevé qu'une fois l'existence d'un léger exsudat puriforme dans lequel on n'a pu déceler aucun diplocoque.

La *myocardite*, contrairement au dire de M. Fauvet et conformément à l'avis de M. Canuet est également rare. Je n'ai pour ma part cliniquement relevé aucun indice d'une insuffisance passagère ou durable du myocarde. Une

seule fois chez une malade porteur depuis longtemps d'une lésion mitro-aortique et atteinte d'une méningite cérébro-spinale qui devait guérir, j'ai observé une dilatation passagère des cavités droites.

Anatomiquement on ne retrouve guère que des troubles vasculaires, de petits nodules inflammatoires, des infiltrations interstitielles discrètes et diffuses, comme celles que Klebs a relevées.

L'*endocardite* que nous étudions par ailleurs, ne représente, elle aussi, qu'une découverte d'autopsie. Elle ne repose que sur un petit nombre de faits précis et si MM. Moussous et Roccas ont pu la considérer comme relativement fréquente, c'est par suite d'une interprétation érronée des faits rapportés inexactement d'ailleurs par M. Bernard dans sa thèse, et qui appartiennent non à la méningite cérébro-spinale à méningocoques, mais à la méningite cérébro-spinale à pneumocoques. La rareté de l'endocardite est réelle, si j'en juge par les communications orales qui m'ont été faites à ce sujet par MM. Netter, Vincent et Dopter, par les 32 autopsies que j'ai faites, et dans lesquelles sauf dans un cas, je n'ai trouvé aucune lésion de l'endocarde et par les 65 cas observés cliniquement, dans lesquels je n'ai pu trouver aucune modification de tonalité ou d'intensité des bruits.

Quant à l'influence que comporteraient pour le pronostic des méningites cérébro-spinales à méningocoques, les complications cardiaques que je viens d'envisager, même aggravées d'une cardiopathie antérieure, elle me paraît plutôt limitée. Les malades succombent le plus généralement avec leurs lésions cardiaques et non par le fait de ces lésions.

Lésions de l'endocarde dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques.
(Lecture à l'Académie de Médecine, Séance du 6 juin 1911).

Les recherches de Potain, celles de M. Roger, les nôtres ont montré qu'en dehors des cas de septicémie grave, les complications endocardiques sont plutôt rares dans les infections lorsqu'on a souci de laisser aux souffles extra-cardiaques ce qui leur appartient. Il est remarquable que pour la méningite cérébro-spinale épidémique l'on n'ait guère signalé la présence de ces souffles plus ou moins transitoires, que l'on acceptait comme témoignage d'endo-

cardites bénignes ou curables et dont pour les infections, on a fait si souvent abus.

Si l'endocardite à méningocoques n'a guère d'histoire clinique, c'est à mon avis surtout pour cette raison que malgré les conditions qui le pourraient réaliser, le souffle extra-cardiaque est rare dans la méningite cérébro-spinale. Dans les 65 observations que j'ai pu recueillir à l'hôpital Claude-Bernard, je n'ai constaté sa présence que deux fois. Cette absence un peu exceptionnelle du souffle extra-cardiaque s'explique par la dilatation maxima des poumons que maintient, pour ainsi dire, permanente la distension du thorax. Les poumons se développent ainsi au devant du cœur qu'ils recouvrent, réalisant un coussin épais, rigide, sur lequel l'aspiration cardiaque ne peut guère se faire sentir. Les conditions sont en pareil cas similaires de celles que Potain a signalées pour l'emphysème pulmonaire.

L'endocardite peut se développer à la suite de méningococcémie sans localisation méningée (un cas de Schootmuller) elle a été aussi signalée dans sa forme végétante ou ulcéreuse dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques, mais comme la péricardite, comme la myocardite elle ne représente guère qu'une découverte d'autopsie. Le cas le plus anciennement observé semble être celui de Forget; celui de Canuet que citent la plupart des monographies a trait à une endocardite mitrale récente. Weichselbaum, Ghon, Herford, etc., ont signalé des cas du même genre. Ces faits établissent la réalité anatomique de l'endocardite de la méningite cérébro-spinale à méningocoques, ils ne nous renseignent pas sur son origine méningococcique. En toute hypothèse ils sont peu nombreux et leur petit nombre ne nous permet pas de nous ranger à l'avis de MM. Moussous et Roccas, et à la description qu'ils donnent de cette endocardite d'après des documents empruntés à la thèse de M. Bernard. Cet auteur, disent-ils, a rencontré l'endocardite dans un tiers des cas de méningite cérébro-spinale. Or, à compulser les observations recueillies par M. Bernard dans divers périodiques, on ne trouve qu'une seule observation de H. Claude et B. Bloch, concernant une endocardite au cours de la méningite cérébro-spinale à méningocoques; et encore cette endocardite ne procède pas en toute certitude du méningocoque. Dans des autopsies personnelles je n'ai trouvé qu'un seul cas d'endocardite. Il s'agissait d'une jeune femme atteinte de lésion mitrale ancienne qui me fut adressée par mon collègue et ami

M. Legendre et qui devait succomber aux progrès d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques. A l'autopsie, sur la mitrale épaisse, irrégulière, insuffisante, se trouvaient quelques végétations discrètes dans lesquelles l'examen histo-bactériologique a permis de déceler des diplocoques ayant tous les caractères du méningocoque. On peut accepter que la valvule antérieurement lésée avait joué le rôle de point d'appel, malgré que d'autres observations existent où la lésion antérieure n'a été nullement aggravée par l'infection méningoccique.

Dans les 65 cas que j'ai pu examiner chaque jour, je n'ai pas entendu de modifications de tonalité ou d'intensité des bruits permettant de prévoir une lésion endocardique.

Je n'ai pu trouver aucun document relatif aux endocardites expérimentales à méningocoques. Mais les faits anatomo-cliniques que je viens de rapporter tendent à démontrer que le méningocoque, malgré la réalité et la fréquence de la méningococcémie, exerce sur l'endocarde une action moindre que le streptocoque ou le pneumocoque.

La pression artérielle dans la tuberculose a été l'objet d'une série de recherches qui sont consignées dans les travaux suivants :

I. *Dissertation inaugurale*, 1894.

II. *Congrès par l'étude de la tuberculose chez l'homme et les animaux*, 3e session, 1893.

III. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, février 1904.

IV. Divers travaux relatifs à l'étude de l'urémie des tuberculeux.

V. Rapport sur la *Pression artérielle dans les diverses formes de tuberculose* à la section de Pathologie expérimentale du *Congrès international de la tuberculose*, 1905.

Je résumerai ci-après les principaux faits expérimentaux ou cliniques.

J'ai dit plus haut comment je pus me rendre compte que la diminution de la pression artérielle chez les tuberculeux mise en lumière par Marfan et Potain, était fonction de l'intoxication tuberculeuse. J'ai relaté les expériences démontrant l'action hypotensive de la tuberculine ; expériences, dont la confirmation ultérieure devait être faite par le professeur Arloing.

Sur le terrain de l'hypotension, la recherche de la pression artérielle peut se faire indifféremment avec les appareils de Riva-Rocci, de Gärtner, de v. Basch, de Potain, les seuls existant alors; mais, avec Bosc et Vedel, j'ai montré les inconvénients des appareils de Riva-Rocci, de Gärtner, l'impossibilité d'assimiler les indications sphygmométriques et tonométriques.

J'ai montré notamment que l'application de ces instruments était impossible dans la rougeole, la variole, dans la scarlatine. Excessivement douloureuse dans la variole, elle a pour résultat, dans la rougeole et surtout dans la scarlatine, de déterminer des ecchymoses, qui sont parfois très accentuées dans les formes de cette infection dans lesquelles les vaisseaux de la peau offrent, pour des raisons envisagées par ailleurs, une fragilité particulière. L'abstention d'un procédé d'exploration capable de déterminer des effets de ce genre s'impose, me semble-t-il, et je ne saurais trouver une justification à son emploi dans la communication récente de M. Leede qui considère justement comme un signe diagnostique de la scarlatine l'hémorragie cutanée déterminée par l'application de l'appareil de Riva-Rocci.

La tuberculose se range, au point de vue de la pression artérielle, dans les maladies du deuxième groupe de Potain, à pression basse, sur les confins du groupe des maladies à pression très basse, parmi lesquelles peuvent se placer les tuberculoses avancées : pulmonaire ou intestinale, et la tuberculose addisonienne.

D'une façon générale, l'observation des faits montre que, dans la tuberculose pulmonaire non compliquée (envisagée en dehors de la première et de la deuxième enfance), la pression est abaissée d'une façon constante et précoce. Le degré, la variation de cette hypotension marchent de pair, plus avec l'intensité croissante de l'imprégnation organique générale qu'avec l'étendue de la lésion locale. Les courbes de pression artérielle n'offrent souvent aucune concordance avec les courbes du pouls et de la température. L'action hypotensive de la tuberculose est telle qu'elle annihile dans l'immense majorité des cas l'action hypertensive de la fièvre et de l'âge.

L'hypotension peut faire défaut ou l'élévation de la pression artérielle se produire dans la tuberculose pulmonaire : *a*) Dans la période préparatoire des hémoptysies au début de la tuberculose; *b*) lorsque se produisent des poussées fluxionnaires pulmonaires ou broncho-pulmonaires; *c*) dans la tuberculose

fibreuse compliquée d'emphysème; *d*) dans la tuberculose associée au diabète, à la néphrite atrophique.

La pression artérielle peut également se relever de façon progressive et revêtir une indication pronostique favorable : *a*) Quand la tuberculose évolue sur le terrain arthritique; *b*) quand le processus tuberculeux évolue vers la guérison ou ne retentit pas sur l'état général.

En dehors de la tuberculose pulmonaire, la pression artérielle est très abaissée dans la tuberculose intestinale et surtout dans la tuberculose addisonienne.

L'hypotension peut faire défaut dans les tuberculoses des séreuses, dans certains faits de pleurésie purulente torpide, de tuberculose ascitique péritonéale, de tuberculose ostéo-articulaire.

Par contre, dans la méningite tuberculeuse, surtout à la phase de paralysie, l'hypotension est de règle.

L'hypotension est précoce, elle peut précéder la tuberculose; cette précession est réelle chez les hérédo-tuberculeux, chez les scrofuleux, etc.; elle est apparente dans les cas de tuberculose latente ganglionnaire.

Cette précession de l'hypotension a une certaine importance pratique en ce qu'elle permet le diagnostic de la tuberculose à une époque où celle-ci est difficilement reconnaissable.

Ces considérations montrent que la recherche de la pression artérielle bien interprétée, rapprochée de certains signes rationnels ou physiques, fournit des résultats diagnostiques et pronostiques précieux.

Mais l'étude de l'hypotension dans la tuberculose prête à d'autres considérations intéressantes. J'ai montré par ailleurs que les conditions qui réalisent l'hypotension chez le tuberculeux rénal, par exemple, sont inverses de celles qui, dans l'évolution de la néphrite atrophique, provoquent l'hypertension; d'où l'absence d'urémie convulsive chez le tuberculeux rénal.

De même peuvent s'expliquer aussi le défaut d'encéphalopathie convulsive chez le diabétique tuberculeux hypotendu; de manifestations convulsives dans les méningites asthéniques de la période terminale de la phtisie.

Je discute en dernier lieu et montre le côté trop simpliste de la théorie de l'hypo-épinéphrie, en désaccord sur trop de points avec les données de la physiologie et de la pathogénie.

Pression artérielle chez les syphilitiques à propos de la communication sur la pression artérielle dans la tuberculose. (*Congrès international de la tuberculose*, 1905.)

Je montre, contrairement à l'opinion de Federn, que chez les adultes syphilitiques, dans les premiers temps de l'évolution active de la syphilis, marquée ou non d'accidents secondaires, la pression artérielle est abaissée; que cet abaissement précoce est surtout accentué lors de l'existence du syndrome de fièvre syphilitique secondaire; que cet abaissement est durable et ne disparaît souvent que lorsque se développent des lésions viscérales capables de provoquer l'hypertension. De nombreux faits ultérieurs n'ont fait que me confirmer dans cette opinion. Le fait est à signaler pour ne pas être tenté de conclure que l'hypotension, en dehors des infections aiguës, est un signe pathognomonique de tuberculose.

I. **De la valeur comparée de certains appareils dans les explorations sphygmomanométriques.**

II. **De l'étude de la pression systolique et de la pression diastolique.** En collaboration avec M. le Dr Gros (*Congrès de Boston*, 1906).

I

L'introduction en clinique des appareils de v. Bash et de Potain a permis de réaliser un réel progrès dans l'appréciation de la pression artérielle. Toutefois, comme il a semblé à certains cliniciens que ces instruments méritaient quelques critiques et, à d'autres, qu'il convenait d'analyser de plus près les composantes de la pression, notamment de différencier la pression maxima systolique d'avec la pression minima diastolique, de nombreux sphygmomanomètres ont vu le jour.

Poursuivant, depuis longtemps, des recherches relativement à la valeur comparée de certains sphygmomanomètres, de ceux qu'on s'accorde à ranger parmi les meilleurs, il nous a paru qu'il y aurait intérêt à dire les résultats de notre étude, comme aussi de voir quels services on peut attendre de la différenciation des diverses pressions.

Nous avons utilisé plus particulièrement l'appareil de Gärtner, de Riva-Rocci, de Potain. Depuis, nous avons utilisé ceux de Vaquez et de Pachon, et nos dernières explorations, comme les précédentes, n'ont pas modifié notre opinion sur la valeur de l'appareil de Potain.

Il est toute une série de raisons qui peuvent justifier l'utilisation de ce dernier. Il en est une notamment : que cet appareil, comme celui de Bash, est le seul qui permette d'explorer plusieurs artères (radiale, temporale, pédieuse) appartenant à des territoires vasculaires éloignés, autonomes dans certains cas, et de topographie nerveuse variable. Or, on ne saurait douter que de telles observations soient utiles, d'abord et lorsque, pour des raisons multiples, l'examen de la radiale est impossible (œdème) ; ensuite, parce que ces explorations comparées sont la source de renseignements précieux pour l'étude de modifications ou de lésions localisées à certains territoires vasculaires.

Aucun des reproches faits à cet instrument ne peut guère résister à un examen attentif : l'objection, continuellement faite, que son application comporte un coefficient personnel trop grand, signifie que l'instrument ne donne des renseignements exacts et utiles qu'entre les mains de ceux qui ont appris à s'en servir, et s'inspirent des règles si sages énoncées par Potain. Elle ne peut exister pour ceux qui ne demandent à la sphygmomanométrie que ce qu'elle peut donner, à savoir, de les avertir de l'existence de l'hypertension, de l'hypotension, ou d'une pression normale.

L'appareil de Gärtner nous paraît pouvoir être jugé avec moins de sévérité que ne l'a fait v. Bash, et moins d'indulgence que le Dr Vaquez. Son application est souvent difficile ou même impossible (doigts œdématiés, gonflés et endoloris par une éruption). Le coefficient personnel est encore plus grand, que l'on envisage la réapparition de la rougeur, ou que l'on demande au malade d'apprécier le fourmillement qui témoigne de la reprise de la circulation.

J'ajoute que la perméabilité des capillaires joue un rôle important dans les chiffres obtenus; que cette perméabilité est des plus variables, parce que soumise essentiellement à la vaso-motricité ; et que les variations incessantes des réactions vaso-motrices expliquent les variations des résultats tonométriques. J'ai montré comment la seule application du doigtier mettait en jeu

la vaso-motricité et pouvait même élever la pression artérielle dans un territoire voisin, dans le territoire de la radiale.

L'appareil de Riva-Rocci, qui offre quelques avantages, a aussi de nombreux inconvénients sur lesquels j'ai insisté par ailleurs et qui ont été mis en évidence encore récemment par Pachon. Je n'ai pas à y revenir.

Il résulte, en définitive, de ces explorations multiples de contrôle et de comparaison que l'usage des appareils de Gärtner et de Riva-Rocci offre quelques inconvénients assurément supérieurs à ceux que l'on reproche aux appareils de von Bash et de Potain.

Il en résulte aussi cet enseignement que, quel que soit l'appareil utilisé, la sphygmomanométrie reste, comme l'avaient établi von Bash et Potain, une méthode qui exige beaucoup de soins et qui, entre des mains inexpérimentées ou inattentives, peut donner des résultats absolument inexacts.

II

La méthode de von Bash et de Potain ne permettant que de mesurer la pression maxima de chacune des pulsations, on a pensé, Sahli notamment, qu'il y aurait intérêt à connaître la pression minima, la pression diastolique. Peut-on rechercher cette pression minima ou maxima et y a-t-il intérêt à le faire?

La force, en vertu de laquelle le sang circule à travers les organes et qui nous intéresse, étant après tout la somme de ces pressions successives et variables, ce qu'il importerait de connaître, au point de vue surtout du travail utile qui s'accomplit dans le système artériel, serait la pression moyenne. Chez les animaux, Marey a obtenu la pression moyenne par son manomètre compensateur ; mais, chez l'homme, il s'y trouve beaucoup de difficultés.

Combinant les données de la sphygmographie avec celles de la sphygmomanométrie, Potain est parvenu à mesurer une valeur de la pression moyenne dans la radiale presque aussi exacte que celle donnée par un manomètre compensateur.

Sahli et Hill et Barnard ont recherché la pression minima en tenant compte des oscillations maxima. Ces méthodes comportent une part d'erreur que nous envisageons. Il ne nous paraît pas démontré (et les opinions

exprimées récemment par ceux qui lui accordaient confiance en sont les meilleures garanties) que cette mesure puisse fournir des indications séméiotiques précises.

La pression artérielle, résultat de deux causes combinées (contraction du cœur et résistance périphérique) n'est l'expression ni de l'une ni de l'autre isolément. On ne saurait apprécier par elle seule ni la force du cœur, ni l'énergie de la résistance périphérique. Et c'est déjà une raison pour laquelle il convient de ne pas exiger trop de précision des indications sphygmomanométriques cliniques.

En réalité, l'activité de la circulation périphérique n'est pas en rapport avec le degré de pression artérielle ; avec une pression faible ou forte, on peut avoir une circulation abondante ou rapide, pauvre ou languissante. L'autonomie des territoires vasculaires, assurée par la vaso-motricité, règle la résistance périphérique : c'est là un point qu'il ne faut pas oublier.

A porter la question sur le terrain clinique, il semble bien qu'il en soit de même. Sahli pense que la recherche de la pression minima peut être utile au point de vue pathologique, car, dit-il, si dans les néphrites et dans l'artériosclérose les deux pressions sont habituellement augmentées, si dans les affections du cœur, à l'époque des troubles de compensation, les deux pressions sont habituellement basses, dans les états fébriles la pression diastolique est basse alors que la pression systolique est haute.

Il ne nous paraît pas que ces assertions soient exactes.

La continuité de pression qui s'établit dans les artères est en entier l'œuvre de l'élasticité de leur paroi. A mesure que cette élasticité diminue, la continuité tend à disparaître et l'écart entre la pression systolique et la pression diastolique s'exagère de plus en plus ; de telle sorte que dans l'artériosclérose on ne peut dire que les variations des deux pressions marchent de pair.

Dans les maladies fébriles la pression maxima n'est pas élevée, comme le dit Sahli, mais abaissée.

Les affections du cœur ne se rangent pas, contrairement à l'avis de Sahli parmi les causes qui compromettent le plus habituellement la P.A. Les désordres graves qu'elles apportent à la circulation se produisent de toute autre façon et tiennent à d'autres raisons. La recherche de la P.A ne nous est d'aucun

secours pour apprécier le degré de la lésion, elle ne nous dit rien sur le siège, la forme de cette lésion, sur l'état comparé du cœur ou de la circulation périphérique.

Si donc l'appréciation clinique de la pression minimum est chose possible, il ne nous paraît pas que cette recherche puisse être fertile en enseignements.

A l'époque où les instruments physiologiques faisaient défaut et où l'on n'avait pour solutionner le probléme que les lois connues de l'hydraulique et des formules mathématiques, on avait pour coutume d'invoquer à tout propos les changements de la P.A, de leur donner place parmi les données pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques les plus sûres. Le mérite de l'œuvre de v. Bash et de Potain fut de nous mettre à même de rectifier nombre de ces erreurs. A ne pas s'inspirer de leurs conseils on risquerait fort de se laisser entraîner aujourd'hui à des conclusions trop hâtives.

A propos de l'hypertension artérielle et de sa pathogénie. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 19 février 1904.)

Si des faits indiscutables établissent qu'il y a corrélation entre l'hypertension, fonction de l'hypertonie vasculaire et les phénoménes nerveux convulsifs; des faits non moins démonstratifs prouvent que là où il y a hypotonie vasculaire et hypotension, les accidents nerveux peuvent faire défaut ou ne pas présenter le caractére convulsif. J'ai montré l'existence de ces faits à propos de l'urémie des tuberculeux.

Mais, en l'espèce, l'hypotension n'a qu'un rôle contingent, et n'est que le témoignage de conditions multiples qui commandent les réactions fonctionnelles.

Pour ce qui est de l'hypertension, mon collègue Vaquez ne pense pas ainsi. Dans la longue série des manifestations qui vont de l'action initiale aux phénomènes critiques, il ne retient comme lien commun et nécessaire que l'hypertension artérielle à l'exclusion des processus initiaux toxiques. Il est vrai que c'est pour accorder la propriété de stimulation vaso-motrice aux seules glandes surrénales en état d'hyperépinéphrie. Mais en admettant le rôle de

cette hyperépinéphrie on ne pourrait supprimer toutes les actions exogènes dont cette hyperépinéphrie est la conséquence.

Je rappelle que la saignée, d'un secours si précieux dans l'urémie, n'est point un argument en faveur de l'origine exclusivement mécanique des accidents, mais bien de leur origine toxique. A la suite d'une saignée de plus de 900 grammes, la pression artérielle ne baisse guère de plus d'un centimètre, mais la quantité de poisons éliminée est notable. Les médicaments les plus vaso-dilatateurs n'ont guère d'influence thérapeutique dans l'urémie.

A vrai dire les actions vaso-motrices, envisagées dans leurs origines et dans leurs effets, restent un problème troublant pour le médecin comme pour le physiologiste.

A propos des hypertensions artérielles localisées.

Observation communiquée à M. le professeur Teissier de Lyon, pour son mémoire sur l'aortite abdominale, et relative à un malade chez lequel, entre autres signes, la pression artérielle au niveau de la pédieuse était supérieure à la pression radiale.

La pression artérielle dans la fièvre typhoïde. (*Congrès international de Médecine*, 1900.)

Les recherches que j'ai pu faire méthodiquement sur la pression artérielle de typhiques adolescents ou adultes des deux sexes témoignent que les variations de cette pression peuvent donner quelques renseignements cliniques intéressants. Sans parler de la signification fâcheuse d'une baisse trop accentuée de cette pression durant le cours de la f. typhoïde et même au moment de la défervescence, où cet abaissement atteint souvent le minimum, il est des cas où la constatation d'une pression artérielle normale ou supérieure à la normale au cours d'une maladie aussi régulièrement hypotensive que la fièvre typhoïde permet de soupçonner une évolution anormale, par le fait d'un état morbide antérieur à la fièvre typhoïde, ou de redouter une complication. Une élévation subite de la pression artérielle, avec disparition du

dicrotisme, est un signe prémontoire d'hémorragies intestinales. Le cas que j'avais observé alors, les cas que j'ai rencontrés à nouveau pour ma part, ou qui ont été rapportés par d'autres auteurs ont confirmé le fait. Une complication pulmonaire ou nerveuse intercurrente peut également élever la pression. Il est à remarquer que, durant l'évolution d'une fièvre typhoïde régulière, les oscillations autour du chiffre moyen de la pression artérielle abaissée sont très limitées. Les faits que je rapporte témoignent qu'il y a lieu de se préoccuper au cours de la fièvre typhoïde, non seulement des abaissements exagérés de la pression artérielle, mais aussi de ses élévations passagères.

De l'influence de l'hypertension artérielle relative dans la détermination d'hémorragies intestinales au cours d'une fièvre typhoïde chez un diabétique (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 12 février 1904).

Je note, à propos d'observations rapportées par M. Marfan et M. Rénon, de fièvre typhoïde chez des diabétiques terminée par une hémorragie intestinale foudroyante; qu'il est un élément qui pouvait faire présager de la possibilité des hémorragies intestinales et de leur abondance, c'est l'élévation de la pression artérielle.

La tension artérielle chez les diabétiques est ordinairement très élevée. Cette élévation a dû jouer un rôle dans la détermination de l'hémorragie. Il suffit, comme je l'ai montré, d'une élévation relative de la pression artérielle pour favoriser ce symptôme.

La pression artérielle dans la variole.

La recherche systématique des variations de la pression artérielle dans les maladies infectieuses que j'ai eu à traiter soit au Bastion 29, soit à l'hôpital Claude-Bernard, m'ont donné une série de résultats que j'ai exposés dans divers recueils.

J'ai confié les documents relatifs à la variole à M. Vincent, élève du service, qui en a fait l'objet de sa thèse de doctorat, 1905, Paris.

L'étude de 25 observations de variole avec recherches méthodiques de la

pression artérielle permet de poser les conclusions suivantes que je résume ainsi :

La pression artérielle, dans la variole, baisse dés le début de l'éruption, se reléve pendant la pustulation et revient aprés des oscillations au taux normal.

Le degré de l'hypotension s'accuse davantage et plus rapidement avec la gravité de l'infection. Les complications tendent à abaisser la tension et à en prolonger la période d'oscillations. On peut accorder à cette hypotension une valeur pronostique.

La pression artérielle dans la scarlatine (en collaboration avec M. Tanon).

I. *Congrès français de médecine*, 9e session, Paris, 1907.
II. *Journal de physiologie, et de pathologie générales*, mai 1908.

La pression artérielle a été recherchée à l'artére radiale au moyen du sphygmomanométre de Potain, aprés abandon de l'appareil Riva-Rocci et du tonométre de Gärtner, dont les avantages et, notamment, l'emploi plus facile ne compensent pas les inconvénients que j'ai exposés par ailleurs (d'abord au Congrés international de la tuberculose; ensuite au Congrés de Boston en 1906).

Nos explorations ont été poursuivies méthodiquement sur 73 malades, atteints de formes plus ou moins graves de scarlatine et ne présentant aucune tare apparente, aucun antécédent pathologique réel. Des courbes établissent les oscillations de pression constatées. Ces documents tendent tout d'abord à établir que la scarlatine, comme la plupart des maladies infectieuses aiguës, abaisse la pression artérielle au-dessous du chiffre normal; que cet abaissement est plus marqué qu'on ne semble le penser, et que la scarlatine peut être rangée à la suite de la fiévre typhoïde dans la catégorie des maladies à pression basse de Potain; que cet abaissement est précoce mais s'exagére au moment de la défervescence, qu'il existe, non seulement chez des sujets à pression artérielle habituellement basse, mais aussi chez des sujets à pression artérielle normale. Cet abaissement peut être de 4, 5 et 6 centimétres Hg; il se montre le plus souvent sans grandes oscillations, tout en pouvant subir des

variations qui relèvent de toutes les causes physiologiques qui, dans les conditions normales, peuvent influencer la pression. Dans les formes graves, à

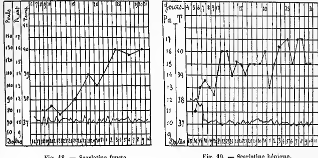


Fig. 18. — Scarlatine fruste.

P. A.

T.

Fig. 19. — Scarlatine bénigne.

symptômes bulbaires, l'abaissement peut être encore plus marqué, puisque la pression peut tomber à 9, 8, 7 centimètres Hg.

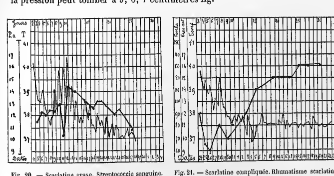


Fig. 20. — Scarlatine grave. Streptococcie sanguine. Guérison.

Fig. 21. — Scarlatine compliquée. Rhumatisme scarlatin au moment de la poussée thermique, le 7e jour.

Le relèvement de la pression artérielle se fait avec plus ou moins de rapidité et de lenteur, la pression normale réapparaissant dès le 6e, 7e, 13e,

19e, 20e jour, etc. Chez d'autres malades, ayant séjourné plus de 40 jours, la pression artérielle reste abaissée.

Parmi ces malades, certains sans aucun doute avaient une pression artérielle habituellement basse.... Dans la scarlatine comme dans la variole (voir p. 129), comme dans la fièvre typhoïde, tout abaissement excessif et rapide de la pression artérielle revêt une signification alarmante. Si le relèvement de la P. A. est, toutes choses égales d'ailleurs, plus précoce dans les formes bénignes et chez les individus de santé moyenne, il nous paraît impossible de trouver dans la modalité même de ce relèvement un critérium relativement à l'appréciation de la guérison définitive de la scarlatine. Contrairement à ce qui se produit pour la fièvre typhoïde les complications aiguës ne déterminent pas de relèvement passager de la pression artérielle. Une réserve semble cependant à faire pour certains cas de néphrite tardive avec albuminurie massive.

La pression artérielle dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques.

I. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 21 mai 1909.
II. *Congrès français de Médecine*, Paris, octobre 1910.

Lors de l'épidémie de méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques observée à Paris en 1908-09 et depuis, j'ai été à même de rechercher systématiquement la pression artérielle dans cette maladie. Ces observations ont été faites chaque jour ou plusieurs fois par jour à l'aide du sphygmomanomètre de Potain. L'on sait que l'application méthodique de cet instrument donne des indications dont l'intérêt et la valeur restent équivalents ou même supérieurs à ceux des nombreux instruments construits plus récemment dans ce but. A ne retenir que les faits concernant des adultes ou des adolescents des deux sexes, sans réels antécédents pathologiques, mes recherches ont porté sur 45 malades, atteints soit de formes à prédominance spinale suivies de guérison, soit de formes cérébro-spinales plus fréquemment suivies de mort.

Il résulte de ces faits que la méningite cérébro-spinale abaisse, comme la plupart des maladies infectieuses aiguës, mais de façon moins régulière, la pression artérielle au-dessous du chiffre normal.

Cet abaissement est en effet variable, il peut être presque nul, il est quelquefois très marqué, comme dans la fièvre typhoïde.

Dans les formes de moyenne intensité rapidement traitées, celles que j'avais plus particulièrement observées en 1909, la pression artérielle peut rester les premiers jours à un niveau voisin de la normale, parfois supérieur à la normale, alors que les phénomènes méningés et l'hyperthermie sont cependant marqués. Puis l'abaissement se produit à mesure que les symptômes s'amendent. Ces formes de moyenne intensité répondent plus particulièrement à la variété spinale, variété dans laquelle le processus infectieux est réduit à sa plus simple expression, et les phénomènes cérébraux souvent inexistants. Les chiffres de 13, 14, 15, 16 centimètres sont habituels.

Dans les formes spinales plus graves, ou tardivement traitées, ou encore dans celles où les phénomènes méningo-encéphaliques sont accentués, j'ai relevé les chiffres de 9, 10, 11 centimètres Hg.

Je n'ai pas constaté comme M. Parisot que l'élévation de la température coïncide toujours avec une élévation de la pression artérielle tout au moins dans les formes graves. Dans l'immense majorité des cas, les pressions les plus basses coïncident avec les températures les plus élevées, quelle que soit la raison des poussées fébriles. De même je n'ai pas constaté qu'il y eut quelques rapports entre la fréquence du pouls et les oscillations de la pression artérielle (voir le résumé du mémoire), ou entre l'hypertension du liquide céphalo-rachidien et l'élévation de la pression artérielle. Je n'ai pas jusqu'ici constaté d'élévation passagère de la pression artérielle pouvant, comme dans la fièvre typhoïde, être l'indice d'une complication. Dans un seul cas sans raisons appréciables chez un jeune homme de 38 ans atteint d'une forme cérébro-spinale grave, j'ai relevé la veille de la mort une pression artérielle de 16-17, alors que jusque-là la pression artérielle avait oscillé entre 13 et 14.

La chute de la pression artérielle s'affirme dans les moments proches de la mort; les abaissements marqués revêtent ainsi une signification pronostique fâcheuse.

Un point intéressant qui témoigne de l'intensité de la durée de l'imprégnation toxi-infectieuse est que la pression reste basse, alors que le malade semble entièrement guéri.

En résumé la méningite cérébro-spinale au même titre et vraisemblablement pour les mêmes raisons que les maladies infectieuses aiguës abaisse la pression artérielle.

Dans les formes bénignes, ce signe revêt une valeur séméiologique équivalente à celle de la fréquence du pouls et de l'hyperthermie. C'est, toutefois, un symptôme de plus et un symptôme plus durable. Tout abaissement un peu marqué ou apparaissant rapidement revêt une signification fâcheuse. Enfin, il convient de tenir compte de la persistance de l'abaissement de la pression artérielle, comme témoignage de la lenteur avec laquelle l'organisme reprend son équilibre.

Pression artérielle et d'Arsonvalisation (*Congrès pour l'avancement des Sciences*, Lyon, 1909).

Je m'élève contre les tendances actuelles d'accorder à la pression artérielle et à ses variations, surtout en excès, une importance séméiotique et pathogénique exagérée dont la conséquence erronée est une thérapeutique trop exclusivement symptomatique. L'hypertension n'est pas, comme on l'a écrit, un syndrome, encore moins une maladie. Établir chez un urémique le seul traitement de l'hypertension, pourrait peut-être être suivi d'un abaissement de la tension artérielle, mais n'empêchera pas le malade de succomber à l'urémie; il en est malheureusement quelques exemples.

Influence *in vitro* de certains gaz (oxygène, azote, acide carbonique, ou air atmosphérique sur la résistance globulaire. En collaboration avec M. M. Duvoir. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*; séance du 19 février 1910.)

Nous avons recherché l'action de certains milieux gazeux sur la résistance globulaire, ces recherches paraissant susceptibles d'applications à la pathologie humaine.

Nous avons étudié dans ce but, par une technique que nous exposons en détail, l'influence que peut exercer *in vitro* sur l'hémolyse l'adjonction d'oxygène, d'azote, d'acide carbonique, ou d'air privé d'acide carbonique.

Les résultats témoignent de la diminution de résistance des hématies traitées par l'acide carbonique; de l'absence de toute modification de résistance pour les hématies traitées par l'O, l'Az, ou leur mélange dans les proportions de l'air atmosphérique.

Cette diminution de la résistance globulaire peut être transitoire. La résistance redevient normale, si on refait passer un courant d'oxygène, d'air atmosphérique dépourvu de Co^2 ou d'azote, sur les hématies traitées par Co^2. Ces hématies, qui reprennent la teinte rutilante du sang oxygéné avec le courant d'air ou d'oxygène, gardent leur coloration brunâtre et l'aspect spectroscopique de l'hémoglobine réduite avec l'azote.

Sur la résistance globulaire dans la scarlatine avec troubles hépatiques. En collaboration avec M. R. Bénard. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*; séance du 6 février 1910.)

Malgré les raisons qui nous permettaient de reconnaître une origine hépatogène aux troubles cholémiques constatés au cours de la scarlatine, nous avons voulu nous rendre compte si quelques-uns de ces troubles ne pourraient être de nature hémolytique, et dans ce but nous avons étudié la résistance des hématies. La scarlatine pourrait en effet agir directement sur l'hématie circulante et favoriser la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire, auquel cas la résistance globulaire est diminuée; ou léser et troubler le foie, et alors la résistance globulaire peut être augmentée.

Cent-treize recherches pratiquées soit avec le procédé du sang total (Vaquez, Ribierre), soit par le procédé des hématies déplasmatisées (Widal, Abrami, Brulé), soit simultanément avec les deux procédés — ont donné les résultats suivants :

Dans une première série de faits (scarlatine sans troubles hépatiques apparents), la résistance globulaire n'était nullement modifiée. Dans une seconde série de faits (scarlatine avec gros foie — cholémie) : ou bien la résistance n'était pas modifiée, ou bien (ce fut prés de la moitié des cas), la résistance fut augmentée. Elle le fut notamment de façon marquée dans les cas où il s'agissait d'ictère par rétention, à syndrome d'ictère catarrhal, mais

le taux de cette résistance redevint normal après la guérison de ces ictères.

Dans un petit nombre de cas (5 fois), la résistance fut trouvée diminuée (deux fois, début à 48; — une fois, début à 50; — deux fois début à 52). Il s'agissait de malades à antécédents pathologiques chargés ou présentant des complications multiples.

En résumé, la scarlatine normale, régulière ne modifie pas la résistance globulaire. Dans la scarlatine avec troubles hépatiques, la résistance peut être normale, mais est habituellement augmentée de façon transitoire. Cette augmentation révèle l'origine hépatogène de l'ictère et le caractère passager du trouble ou de la lésion hépatique.

APPAREIL RESPIRATOIRE

J'ai, en 1906, comme agrégé chargé du cours de clinique de l'hôpital Saint-Antoine, fait une série de leçons sur la séméiologie respiratoire, sur le rôle de la congestion, de l'atélectasie dans les pleurésies, sur les signes du début de la pleurésie, sur le mode d'évaluation du liquide pleural, sur la répartition des liquides pleuraux, sur le pneumothorax.

Pneumonie des vieillards. Cirrhose hypertrophique latente. En collaboration avec le Pr Robin. (*Gazette médicale de Paris*, 1890.)

L'observation que nous rapportons d'une façon détaillée est un nouvel exemple de la tolérance des vieillards pour des affections devant lesquelles un adulte réagirait énergiquement. Cette tolérance, sorte de privilège, ajoute singulièrement à la difficulté du diagnostic.

A deux reprises, notre malade a eu une pneumonie du lobe supérieur du poumon droit; or, parmi les signes cliniques nous ne trouvons ni point de côté, ni frisson; l'expectoration manque, le souffle est introuvable, les signes généraux, le pouls, la température ne donnent aucun avertissement. La pneumonie du sommet, qui éveille si volontiers les sympathies cérébrales, ne provoque aucun symptôme encéphalique; seule la langue fournissait de précieuses indications : sèche, rapeuse, rouge foncée, vineuse, elle devenait ici, comme souvent, un signe de premier ordre.

Anatomiquement cette pneumonie, parvenue au 3e degré, ne présentait rien de particulier en dehors de l'aspect planiforme de la coupe. La surface de section n'était ni sèche ni granuleuse, mais suintante et lisse. Mais ce que

l'autopsie nous révéla, ce fut l'existence d'une véritable cirrhose hypertrophique graisseuse avec calcul biliaire du volume d'un œuf de poule, resté absolument latent.

Ainsi donc, voilà deux affections dont l'une exerce sur la nutrition une action troublante au premier chef, dont l'autre est le type des maladies douloureuses, et cependant ces deux affections ont parcouru tout le cycle de leur évolution anatomique, sans que la santé de la patiente en ait été troublée. Cette tolérance pour les maladies chroniques est fréquente chez les vieillards, où la solidarité des divers organes est loin d'être aussi absolue que chez l'adulte. Mais il y a sans doute quelque chose de plus, car la lithiase biliaire est certainement d'ancienne date; jeune, la malade a dû supporter sans phénomènes réactionnels l'évolution du mal; vieille, elle a toléré les lésions résiduelles de la maladie; de sorte qu'à côté du défaut d'aptitude réactionnelle dû à la vieillesse, il faut faire la part des aptitudes individuelles et peut-être aussi d'une manière d'être spéciale dans l'évolution des maladies.

Épanchement pleural à bascule. — Difficultés de l'évaluation de la quantité de liquide. En collaboration avec M. G. Papillon. (*Archives générales de médecine*, 1896.)

Brodier (*in* thèse Paris, 1894) avait rapporté deux observations d'épanchements pleuraux séro-fibrineux localisés secondairement à la partie antéro-supérieure du thorax, après avoir décrit dans la cavité pleurale un véritable mouvement de bascule, faits intéressants en ce qu'ils montrent quelles erreurs on est exposé à commettre dans l'évaluation de la quantité de liquide épanché lorsqu'on ne tient pas compte du rôle primordial du poumon dans la répartition de l'épanchement. Comme l'a fait remarquer bien souvent le professeur Potain, on doit admettre que, le plus généralement, toute pleurésie est initialement une maladie pulmonaire. L'aptitude des alvéoles pulmonaires à se laisser comprimer par l'exsudat pleural ou dilater par l'air venu des bronches rendra compte de la mobilité ou de la fixité du liquide.

Nous avons pu observer un nouveau fait d'épanchement à bascule. Le poumon congestionné, plus dense que le liquide, entraîné par son propre poids sous l'influence du décubitus dorsal du malade vers la paroi postérieure,

avait refoulé une grande partie du liquide en avant vers la clavicule. La congestion cessant, le poumon devenu moins dense put à nouveau surnager et, dès lors, poumon et liquide reprirent leur position première.

Notre malade, âgé de 33 ans, avait présenté une de ces variétés de pleurésies avec congestion pulmonaire dans lesquelles l'épanchement, situé d'abord à la partie inférieure de la cavité pleurale, vient ensuite occuper la partie antéro-supérieure de cette cavité pour regagner en dernier lieu sa situation primitive et se résorber. L'étude des faits de ce genre montre combien il est nécessaire d'apprécier l'étendue de la congestion pulmonaire avant de recourir à la thoracentèse.

Pleurésies au cours de la scarlatine chez l'adulte. En collaboration avec M. Duvoir. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*; séance du 19 mars 1909.)

Il nous paraît que l'histoire des pleurésies de la scarlatine est un peu trop basée sur la seule réunion de faits, exceptionnels par les conditions de développement ou par leur gravité, et que nombre de statistiques tendent trop à rapprocher dans un résultat commun des cas essentiellement disparates.

Nous n'avons pu observer que trois faits de pleurésies ayant donné lieu à des manifestations cliniques importantes, sur plus de 2500 malades adultes scarlatineux des deux sexes. Nous faisons exception pour deux observations de scarlatine survenue chez des malades en puissance de pleurésie tuberculeuse et qui seront relatées plus tard, pour les modifications cytologiques intéressantes que la scarlatine a imposées au liquide pleural.

Les deux premières observations concernent la pleurésie séro-fibrineuse, pleurésie précoce de la période aiguë de la scarlatine.

Le liquide pleural était stérile, la formule cytologique était la polynucléose.

Le troisième fait était une observation de pleurésie séro-purulente survenue en même temps qu'un syndrome infectieux secondaire (réitération de l'angine, adénopathie sous-maxillaire, manifestations arthralgiques). La formule cytologique était également une polynucléose; le streptocoque fut décelé à l'état de pureté.

En dehors de quelques caractères différentiels il est tout un ensemble de symptômes communs à ces deux variétés de pleurésie : *a*) l'identité de la formule cytologique; *b*) l'absence d'antécédents tuberculeux; *c*) l'insidiosité du début et de l'évolution; *d*) la bénignité; *e*) l'épanchement modéré; *f*) la normalité de la scarlatine originelle; *g*) le stade initial de congestion pulmonaire.

Nous avons voulu insister sur ces faits, qui ne nous paraissent pas, jusqu'ici, avoir été mis assez en lumière.

La remarque est classique que la scarlatiue n'offre aucune tendance à se localiser à l'appareil respiratoire. Cela est vrai si l'on prétend ainsi affirmer que rarement l'état du poumon domine la scène; cela est inexact à nos yeux, si l'on veut dire par là que l'appareil pulmonaire est le plus souvent indemne. Par l'examen systématique de l'appareil pulmonaire nous avons pu nous rendre compte qu'au début de la scarlatine pouvaient exister des manifestations respiratoires, parfois très légères, se traduisant exceptionnellement par des signes fonctionnels capables d'attirer l'attention; sous forme de bronchites disséminées discrètes passagères, ou le plus souvent de fluxions œdémateuses des deux bases. Sans doute, le décubitus intervient pour faciliter les phénomènes de stase mais les signes que l'on constate permettent de penser que, dans un certain nombre de cas, une exsudation de la plèvre se surajoute aux phénomènes dè fluxion pulmonaire.

La fréquence des lésions légères ou peu étendues du poumon dans la scarlatine permet de supposer une fréquence plus grande des lésions pleurales au cours de cette infection.

Les observations que nous rapportons tendent à démontrer, par ailleurs, que les pleurésies de la scarlatine de l'adulte ne sont pas toujours de développement aussi rapide, ni ne sont aussi abondantes qu'on l'a signalé. Le pronostic des pleurésies purulentes n'est pas toujours aussi sérieux qu'on l'a prétendu.

APPAREIL DIGESTIF

Sur un cas d'angine pseudo-membraneuse observée chez une syphilitique, avec présence exclusive dans l'exsudat des formes levures du muguet. (*Archives de médecine expérimentale*, mars 1895.)

Nous avons pu étudier, chez une malade atteinte de syphilis secondaire, une angine pseudo-membraneuse. L'exsudat renfermait, à l'état de pureté absolue, une levure, que l'examen bactériologique et les cultures devaient nous permettre d'identifier avec le muguet. Nous avons pensé qu'il pouvait y avoir quelque intérêt à mentionner ce fait, en raison même des notions étiologiques qui pouvaient en résulter et aussi parce que c'était la première observation publiée d'angine de cette nature.

En 1895, MM. Troisier et Achalme, ont publié une observation d'angine parasitaire cliniquement semblable au muguet et causée par une levure qui n'était pas l'oïdium albicans. La lésion n'était pas identique à celle que nous avons examinée; l'observation de MM. Troisier et Achalme avait trait à une *angine crémeuse* due à un parasite autre que le muguet; celle que nous rapportons ci-après appartient à une angine de nature *pseudo-membraneuse*.

Objectivement, cette angine rappelait l'aspect de ces variétés d'angines diphtéroïdes de la syphilis, bien décrites cliniquement, mais à peu près ignorées au point de vue pathogénique. La syphilis peut, en effet, simuler d'emblée la diphtérie, à l'époque de l'accident primitif comme au cours des accidents secondaires. Parfois, comme dans le cas qui nous occupe, elle se complique, ainsi que la scarlatine, la rougeole, d'une angine pseudo-membraneuse due vraisemblablement à une infection favorisée par la dénudation de la muqueuse. Ces angines ont été attribuées au froid, à l'alcool, aux abus du

tabac. Dans plusieurs cas, des examens bactériologiques ont été faits, qui ont donné des résultats variables. Bourges, a pu isoler, trois fois, un streptocoque, une fois le staphylocoque doré, et une fois le bacille coli ; Boulloche, dans un cas, note la présence simultanée d'un streptocoque et du pseudo-bacille diphtérique.

L'examen d'une série de lamelles colorées nous permit de déterminer exactement la constitution de l'exsudat et de montrer ses analogies avec la pseudo-membrane classique. On trouvait, tout d'abord, des cellules épithéliales plus ou moins modifiées et altérées, au point que quelques-unes étaient difficilement reconnaissables, des cellules lymphatiques en assez grand nombre. Les unes et les autres étaient réunies en certains points par un réticulum fibrineux.

L'élément dominant de la préparation était représenté par de nombreux et volumineux globules, franchement colorés, limités par une paroi à double contour ; ils avaient une forme arrondie, ou polygonale par pression réciproque lorsque, étroitement soudés les uns aux autres, ils formaient des amas ayant l'aspect d'une mosaïque régulière. Certains de ces globules étaient isolés et parfaitement arrondis, ne rappelant nullement l'aspect ovoïde et bourgeonnant de la levure de Troisier et Achalme. Par contre, on ne pouvait déceler la présence d'un seul des micro-organismes pathogènes ou saprophytes habituels de la cavité buccale. Cette pureté de l'exsudat se retrouvait invariablement dans la série des lamelles successivement examinées. Il n'existait, d'autre part, aucun filament, aucune forme ramifiée, tubuleuse, rappelant le mycélium des auteurs classiques.

La plaque de muguet est formée simplement de cellules épithéliales desquamées et dissociées, maintenues par un lacis de filaments qui retiennent dans leurs mailles un plus ou moins grand nombre de cellules arrondies ou légèrement ovoïdes de 6 à 10 μ, et quelques éléments cocciens. Elle diffère donc de l'exsudat examiné par nous, tant au point de vue anatomique qu'au point de vue bactériologique.

Spirochètes et spirilles de l'intestin. Conditions de leur présence; leur rôle possible dans certains états morbides de l'intestin. En collaboration avec M. Ch. Richet fils. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 2 juin 1911.)

Cette étude est le résultat d'observations poursuivies à l'hôpital Claude-Bernard au cours de recrudescences épidémiques de rougeole et de scarlatine des années 1909-1910-1911.

Les recherches récentes de Landsteiner et de Mucha ont montré à quel point l'ultra-microscope avait facilité l'étude des spirochètes. De nombreux travaux ont été publiés depuis. Comandon, notamment, étudia en détail les différents spirochètes normaux ou pathologiques de l'organisme et les cinématographia.

Mais si les spirochètes de la cavité buccale semblent relativement bien déterminés à l'heure actuelle, les notions sont moins précises sur les spirochètes intestinaux. C'est, croyons-nous, Le Dantec qui, en 1900, puis en 1903, décrivit le premier des spirochètes intestinaux auxquels, à cette époque d'ailleurs, on donnait le nom de spirilles. Il les constata dans une épidémie d'entérite diphtéroïde qui sévit dans le sud-ouest de la France et dans deux cas de dysenterie des pays chauds. Dans ces deux derniers cas leur nombre était tel qu'il n'hésita pas à les considérer comme pathogènes et qu'il conclut à une véritable dysenterie spirillaire. D'autres auteurs semblent avoir retrouvé ces mêmes spirilles dans la dysenterie d'été (Troussaint et Simonin), dans la colite ulcéreuse (Mühlens). Ce même auteur aurait trouvé des spirochètes différents dans des entérites d'enfants et d'adultes et durant l'épidémie de choléra de 1905.

Comandon les signale associés à un bacille fusiforme dans un cas d'appendicite gangreneuse.

Si Tissier, Escherich, Schmidt, Strassburger ne disent rien de la présence des spirochètes intestinaux chez l'homme, de nombreux auteurs, par contre, les retrouvent dans la flore habituelle du tube digestif de nombreux animaux.

Au cours de l'année 1909, de mai à novembre, de l'année 1910 et 1911, pendant les mois d'hiver, nous avons examiné à l'hôpital Claude-Bernard la flore intestinale d'enfants ou d'adultes atteints de multiples infections. Dans

un certain nombre de cas nous avons examiné la flore buccale et génitale en vue d'identifications possibles.

Ces recherches ont été faites à l'ultra-microscope et sur lames après coloration (de préférence avec le violet de gentiane aniliné, 1 heure, ou avec la méthode de Nicolle. La première nous paraissait donner des préparations plus nettes et respecter mieux les dimensions des spirochètes).

L'étude des spirochètes intestinaux est comparable à celle des spirochètes buccaux. Morphologiquement, et toutes réserves étant faites sur la valeur des différenciations, on en peut distinguer deux espèces principales entre lesquelles se placeraient un certain nombre de variétés, similaires de quelques-unes de celles que M. Comandon a catégorisées dans la bouche.

Nos examens ont porté dans une première série (1909) sur 111 malades et ont été répétés sur le même malade pendant la durée de l'affection; en 1910-1911, sur 72 malades, soit en tout 183.

Les malades examinés étaient des enfants de la première ou de la deuxième enfance et aussi des adultes.

La répartition fut la suivante :

Rougeole	94
Scarlatine	44
Fièvre typhoïde	5
Varicelle	8
Variole	4
Érythème polymorphe	8
Angine simple	3
Angine diphtérique	1
Angine de Vincent	1
Entérite infantile	3
Diarrhée verte	2
Dysenterie des pays chauds	2
Péritonite tuberculeuse	1
Douteux	7

Les deux variétés principales de spirochètes que nous avons trouvées sont :

Le spirochète A, d'une longueur variable de 5 à 30 μ, de forme ondulée et dont les ondulations varient selon la longueur de 5 à 6. Ces ondulations sont à grands rayons, régulières quoique variables sur le spirochète vivant, irrégulières sur le spirochète mort. L'épaisseur est de $^1/_3$ à $^1/_2$ μ, elle est uniforme, sauf

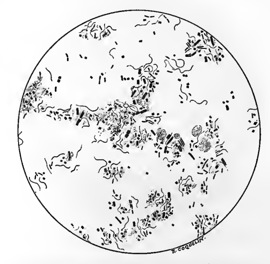


Fig. 22. — Selles d'entérite au cours de la rougeole ; sur lame après coloration au violet de gentiane anilné. Spirochète A. — Grossissement 1250 fois.

aux extrémités effilées. Le spirochète présente des mouvements de pro- et de rétropulsion, de vitesse peu considérable — (il est facile à suivre à l'ultra) — il n'offre pas de mouvements de rotation sur son axe, mais simplement des mouvements de reptation. Il peut présenter sur place des mouvements très lents ou très rapides, ou semble agité par une onde qui parcourt le corps d'une extrémité à l'autre. Ce spirochète se retrouve dans la cavité buccale, sur

les organes génitaux ; il semble identique à celui observé par Le Dantec dans certaines formes d'entérite.

Le second, le spirochète B est très différent : d'une longueur de 5 à 12 μ, d'une épaisseur de $^{1}/_{5}$ de μ, quelquefois en accent circonflexe, ou présen-



Fig. 25. — Selles dysentériques ; sur lame après coloration au violet de gentiane anilinė. Spirochète A. Dans le haut à droite un spirochète B. — Grossissement 1250 fois.

tant 4 à 5 spires peu élevées et serrées. Il affecte des mouvements de pro- et de rétropulsion, d'une rapidité extrême, difficiles à observer à l'ultra. Il se déplace par un mouvement de rotation en pas de vis, quelquefois se place de champ sur une préparation. Les spires sont rigides et ne se modifient pas comme celles du spirochète A.

Entre ces deux variétés se peuvent placer trois variétés intermédiaires à caractères moins distincts, sauf pour l'un d'eux.

Spirochète α ayant les spires du spirochète B et la motilité du spirochète A, d'une longueur de 4 à 12 μ.

Spirochète β offrant les deux sortes de motilité; identique à certains



Fig. 24. — Spirochète B — α — γ (Spirochète dentium), réunis sur une seule préparation, tels qu'ils ont été vus à l'examen ultra-microscopique de plusieurs préparations de selles d'origines diverses. Grossissement 1250 fois.

spirochètes de la cavité buccale et des organes génitaux, similaire de ceux décrits par Muhlens dans quelques cas de colite ulcéreuse.

Spirochète γ, le plus net et qui ressemble de façon absolue au spirochète dentium; se trouve également dans les organes génitaux; similaire, nous semble-t-il, du spirochète microgyrata que Lœwenthal a décrit dans certains cancers ulcérés.

Sur aucun spirochète nous n'avons pu déceler les détails de structure décrits par Muhlens, ni le filament chromatique ou le réseau de chromatine

que Swellengerbel et Guillermond ont noté sur le spirochetes giganteum.

Nous n'avons pas trouvé la membrane d'enveloppe décrite chez le spirochète plicatile ou celle qu'on soupçonne chez certains spirochètes pathogènes. Il n'y avait pas, nous semble-t-il, de flagella.

Leur vitalité est faible. Si on laisse les matières fécales quelques heures à la température du laboratoire, on voit les mouvements devenir convulsifs, comme agoniques, puis plus lents et finalement disparaître. De même le nombre des spirilles diminue ou leur visibilité est rendue difficile par leur immobilité.

Dans le cas de dysenterie que j'ai observé avec MM. Tanon et Pélissier et dont les fèces avaient été conservées à la température du laboratoire dans une boîte de Pétri, tous les spirochètes étaient morts en trois jours. A ce moment il se formait de véritables agglomérats de spirilles semblant se resserrer, s'agglutiner et s'enchevêtrer en un buisson, qu'envahissaient rapidement de nombreuses bactéries.

Les faibles doses de calomel affectent rapidement la vitalité des spirochètes.

Les spirochètes sont nettement plus abondants dans les parties muqueuses des matières fécales ; ce fait est intéressant, car il indiquerait la tendance des spirochètes à proliférer dans la muqueuse intestinale plus que dans les matières fécales.

Très fréquents, en été, les spirochètes, notamment le spirochète A, qui, semble le plus intéressant, semblent plus rares en hiver.

Ces spirochètes ne paraissent pas spécifiques, car ils se peuvent rencontrer dans la cavité buccale et on peut aussi les identifier avec les spirochètes trouvés sur les organes génitaux.

Contrairement aux spirochètes buccaux, ils ne sont pas constants à l'état normal, et ne se présentent que dans une certaine proportion chez des malades atteints d'infections diverses. Ils sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes : plus fréquents chez les enfants soumis à l'allaitement mixte que chez les enfants nourris au sein (cependant ni dans le lait, ni sur les tétines des biberons, nous n'avons pu constater leur présence).

Par rapport aux maladies dans lesquelles nos recherches ont été faites, la proportion est intéressante à relever.

Dans la dysenterie elle serait de 100 pour 100, si l'on en juge par les deux

cas que j'ai observés avec M. Tanon de dysenterie amibienne. Dans l'un de ces deux cas, le nombre des spirochétes semblait l'emporter sur les bactéries. Le spirochéte était le spirochéte A ; le spirochéte B n'était représenté que par quelques éléments.

Dans les entérites la proportion est de 55 pour 100, environ.

Dans la rougeole, où l'entérite est fréquente, la proportion est de 47 pour 100. Le spirochéte A est encore le spirochéte dominant.

Dans les autres infections ci-dessus énumérées, leur absence est à peu prés habituelle.

Dans la scarlatine avec troubles intestinaux, la proportion serait de 26 pour 100.

Chez deux malades, âgés de 17 et de 15 ans, dont la scarlatine avait débuté par des phénoménes assez graves d'entérite — et dont les fèces trés chargées de pigments biliaires étaient acides, — on pouvait déceler dans les parties muqueuses et filantes un nombre considérable de spirochètes A qui disparurent sitôt que l'entérite s'atténua.

Quel rôle convient-il d'accorder aux spirochètes dans la détermination de certaines entérites de nos climats ou des pays chauds?

La notion de l'association fuso-spirillaire de l'angine de Vincent, l'étude de la balano-posthite, malgré l'intéressante expérience de M. Queyrat, ne nous permettent pas de le préciser.

Il est cependant difficile de n'être pas quelque peu impressionné par les faits où on les rencontre en nombre tellement considérable, et d'accepter qu'ils ne prennent aucune part au processus morbide (qu'ils viennent des premières voies digestives, ou se développent dans l'ampoule rectale, en remontant dans le côlon).

Leur constatation dans les parties muqueuses, filantes ou glaireuses, laisserait supposer qu'ils peuvent jouer un rôle dans certains processus putrides ou sphacéliques intestinaux, comme dans les processus buccaux du même genre. Sans conclure à l'existence d'entérites ou de dysenteries à spirochètes, nous sommes enclins à admettre que leur présence n'est point indifférente.

En l'absence de culture possible (malgré des essais récents) nous nous sommes adressés à l'expérimentation. Après irritation préalable du tube diges-

tif par du sulfate de soude ou du sulfate de magnésie en solution hypertonique, par de l'huile de ricin, ou après neutralisation du suc gastrique, nous avons fait ingérer à des lapins ou à des cobayes, ou leur avons injecté dans le rectum des fèces riches en spirochètes.

Les résultats furent en réalité négatifs.

Par injection dans le tissu cellulaire nous n'avons obtenu que des abcès sans spirochètes.

Par injection dans le péritoine, 2 fois sur 4, nous avons retrouvé du spirochète A dans le liquide péritonéal et dans le foie.

Le résultat fut négatif par apposition de matières fécales sur la muqueuse génitale, irritée préalablement, d'un jeune chien mâle, de 2 cobayes mâles, d'un cobaye femelle.

FOIE ET RATE

Lymphadénome du foie avec généralisation ayant donné lieu, durant la vie, aux symptômes d'un cancer primitif du foie. En collaboration avec le Dr Suchard. (*Bulletins de la Société anatomique*, décembre 1897.)

Un malade, âgé de 50 ans, entre dans le service du professeur Potain pour les signes manifestes d'une tumeur maligne primitive du foie.

Rien dans ses antécédents héréditaires. Dans ses antécédents personnels, syphilis mal soignée à 19 ans; accidents de paludisme avec ictère, vers 21 ans, aux environs de Nantes.

Après une grippe dont il se guérit mal, il constate lui-même l'existence d'une grosseur au niveau de l'épigastre; puis rapidement apparaissent tous les signes d'une carcinose hépatique. La mort survient, quelques semaines après l'entrée du malade à l'hôpital, par les progrès d'une cachexie rapide.

Durant la vie, l'examen du sang avait montré la diminution considérable des globules rouges (750 000 par mm. c.), de l'hémoglobine (50 à l'hémochronomètre de Malassez); les globules blancs étaient diminués proportionnellement aux globules rouges.

A l'autopsie nous avons trouvé des tumeurs de volume variable envahissant exclusivement le foie, la vésicule biliaire, les ganglions trachéo-bronchiques du côté droit, les ganglions de la petite courbure de l'estomac. Aucune tumeur du tube digestif ou des autres viscères. Toutes ces tumeurs sont des lymphadénomes, ainsi que l'a prouvé l'examen histologique. Le tissu de ces lymphadénomes est parfaitement défini. Les tumeurs les plus grosses occupaient le foie; les tumeurs de la vésicule biliaire étaient nettement développées dans la paroi et non dans la muqueuse en partant de la surface, preuve qu'il

ne s'agissait pas là d'un épithéliome à cellules cylindriques de la vésicule biliaire.

Il semble donc qu'il puisse se produire dans le foie comme dans les autres viscères (testicule notamment) des lymphadénomes primitifs présentant les symptômes du cancer primitif du même organe.

Nous sommes portés à croire que ces faits ne sont pas absolument rares, car nous avons pu en observer un deuxième cas.

Le Foie des scarlatineux. En collaboration avec M. Bénard. (*Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 6 février 1910.)

Les faits jusqu'ici connus laissaient supposer que les troubles fonctionnels ou les lésions du foie sont exceptionnels au cours de la scarlatine. Cette rareté ne nous semble qu'apparente. Elle tient à ce que le plus habituellement il s'agit d'atteintes hépatiques légères à symptômes frustes, échappant à l'examen, à moins d'une exploration attentive et d'une technique un peu minutieuse. On serait conduit ainsi à négliger tout un ensemble de troubles hépatiques dont la connaissance importe au point de vue nosographique. C'est ce qui paraît ressortir des recherches systématiques que nous avons poursuivies au cours de l'épidémie de scarlatine de 1905-1908 sur plus de 3500 scarlatineux de l'hôpital Claude-Bernard.

L'atteinte du foie se manifeste sans doute, à son degré le plus marqué, chez les sujets dont le foie, pour une raison quelconque (plus particulièrement éthylisme) était déjà plus ou moins lésé. Si nous écartons ces faits, si nous négligeons les observations de sujets âgés ou à antécédents pathologiques chargés, pour ne retenir que celles appartenant à des adolescents ou adultes des deux sexes, de bonne constitution apparente, et chez lesquels le volume du foie a été enregistré systématiquement durant l'évolution de la scarlatine, nous relevons 278 cas de troubles ou de lésions hépatiques nets. L'examen des faits montre que la scarlatine est la cause efficiente et suffisante de ces troubles qui, plus profonds, plus durables dans les scarlatines graves, peuvent se manifester à un degré égal au cours des scarlatines les plus régulières. L'état antérieur des voies digestives, l'importance des manifestations intesti-

nales du début ne sont sans doute pas étrangères à la détermination du processus hépatique, avec les infections ascendantes dont elles peuvent être l'origine. La recherche du streptocoque dans le sang est négative dans ces cas, conformément à ce que nous avons pu observer même dans les scarlatines les plus compliquées.

Les troubles ou lésions hépatiques se traduisent cliniquement par l'hypertrophie et la douleur provoquée du foie, hypertrophie et douleur de degrés très variables, par l'ictère, par l'hypercholémie sanguine appréciée au cholémimètre de MM. Gilbert et Herscher, par la cholurie ou l'urobilinurie, sans décoloration des fèces (sauf dans 4 cas d'ictère par rétention).

Nous avons apprécié dans les autres notes les rapports qui peuvent exister entre ces diverses manifestations, comme la signification de certaines réactions humorales. Dans cette étude nous avons voulu mettre simplement en évidence les faits qui nous permettent d'affirmer la fréquence de l'atteinte hépatique au cours de la scarlatine.

Le foie dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques.

I. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 27 mai 1909.

II. *Congrès français de médecine*, Paris, octobre 1910, avec la collaboration de M. Duvoir.

Dans les états septicémiques, ou dans les processus infectieux à localisation gastro-intestinale, la congestion hépatique est d'observation habituelle; mais, à vrai dire, d'observation plutôt anatomique.

L'atteinte de l'organe, étant d'ordinaire peu profonde et transitoire (hypertrophie, sensibilité douloureuse plus ou moins marquée de l'hypochondre droit), échappe à l'examen, si l'exploration de l'organe n'est pas attentive, minutieuse, répétée.

Dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques, on peut trouver dans des documents anatomiques la relation que le foie souvent normal est parfois congestionné, ou présente des foyers discrets de dégénérescence graisseuse, mais si l'on se reporte aux faits cliniques, il est simplement dit que le foie et la rate n'offrent rien de particulier. Il en est ainsi des

publications anciennes de Tourdes, Renzy, Lévy, Maillot, White, Upham, Merckel; des relations de l'épidémie de méningite cérébro-spinale de l'état de Massachusetts en 1898, des monographies relatives à l'épidémie parisienne de 1908-1909.

J'ai l'année dernière, dans un travail communiqué à la *Société médicale des hôpitaux* et relatif à l'étude de 33 cas de méningite cérébro-spinale aiguë, cru devoir insister sur l'hypertrophie presque habituelle du foie et de la rate.

Depuis, une thèse de M. Fauvet, 23 décembre 1909, a rapporté, sans aucune description clinique, quelques relations anatomiques de foie congestionné.

Les recherches que nous avons faites, ont surtout cet intérêt (puisqu'il s'agit de lésions minimes et transitoires) de montrer que l'hypertrophie douloureuse du foie comme l'hypertrophie de la rate, sont à ce point fréquentes, qu'on les doit faire figurer dans le tableau clinique régulier de l'infection méningococcique. Elle témoigne de l'importance plus ou moins grande du processus infectieux général.

Il convient d'ajouter que ces atteintes, même légères, sont capables de créer un état de vulnérabilité plus grande de l'organe vis-à-vis d'infections ultérieures, ou aggravent même, comme il nous a été donné de le voir, une lésion antérieure. L'étiologie éloignée des affections viscérales est souvent faite de ces troubles transitoires et répétés.

Les observations sur lesquelles repose notre travail, sont au nombre de 65, recueillies à l'hôpital Claude-Bernard, en 1908-1909-1910. A l'exception de quelques faits concernant des enfants de 8, 10, 12 ans, ou des patients de 47 à 51 ans, l'âge moyen des personnes atteintes fut de 18 à 25 ans.

Si de ces 65 cas, on élimine ceux où l'examen clinique ne put être fait (décès peu après l'arrivée à l'hôpital) il reste 45 observations dans lesquelles l'examen a permis de relever :

40 fois, une hypertrophie nette plus ou moins prononcée du foie et de la rate; 2 fois une augmentation de volume légère et pouvant prêter à discussion; 3 fois l'absence de toute hépatomégalie. De ces trois derniers faits, deux appartenaient à des formes légères de méningite cérébro-spinale, un répondait à une forme grave rapidement mortelle; l'examen du foie permit

de se rendre compte que l'organe considéré cliniquement comme normal, l'était anatomiquement.

La percussion systématique aidée de la phonendoscopie dévoile facilement cette hypertrophie, hypertrophie totale intéressant les deux lobes, et réveille souvent un certain degré de sensibilité et même une véritable douleur.

La percussion est absolument nécessaire à la délimitation exacte du bord



Fig. 25. — Lésions du foie dans la méningite cérébro-spinale aiguë.

inférieur; le palper le révèle de façon imparfaite, parce que le bord inférieur non déformé et de consistance normale est difficile à apprécier derrière les muscles abdominaux contracturés. La phonendoscopie est utile pour le contrôle de la limite supérieure. La détermination de celui-ci est gênée par l'hypersonorité générale quelquefois extrême du thorax distendu, sur laquelle j'ai insisté par ailleurs.

Les chiffres obtenus ont été de 18, 17, 15 cm. pour le lobe droit : 12,5; 12; 9, pour le lobe gauche.

Cette hépatomégalie, comme l'hyperesplénie, est précoce; elle s'accuse pendant la période d'activité de l'infection pour diminuer assez rapidement dès que la température tend à revenir à la normale; elle est subordonnée à l'infection méningococcique; souvent alors que les signes méningés persistent, le foie et la rate ont repris leur volume normal.

Les constatations anatomiques montrent qu'il s'agit là de troubles peu marqués, moins accusés par exemple que ceux observés avec mon interne M. Benard dans la scarlatine. Le foie était complètement congestionné de façon uniforme; à la section le sang s'écoulait assez abondamment; sur le fond rouge sombre des coupes se percevaient, disséminées, des zones limitées plus pâles semblant des foyers d'infiltration graisseuse.

L'examen histologique (fixation des coupes au Dominici, coloration à l'hématéine-éosine, à l'hématéine van Gieson, etc.), témoigne, réserve faite des zones de congestion péri-porto-hépatique, d'un aspect sensiblement normal.

A un plus fort grossissement, se retrouvent des lésions inflammatoires légères, caractérisées par la présence dans les espaces portes de foyers d'infiltration leucocytaire. Ces foyers sont constitués presque exclusivement par des lymphocytes. Les cellules du parenchyme étaient normales; les cellules de Kupfer tuméfiées et leur protoplasma visible. Dans les capillaires intra-trabéculaires se trouvaient d'assez nombreux polynucléaires. Ces diverses lésions sont nettement représentées dans la figure ci-dessus.

De la rate dans la variole.

Dans l'enseignement que j'ai fait au Bastion 29 et à l'hôpital Claude-Bernard, je n'ai cessé d'insister sur l'utilité de la percussion méthodique de la rate, sur la possibilité de percevoir facilement cet organe par la percussion ou la palpation, même alors qu'il présente ses dimensions normales, cela contrairement à l'opinion encore trop souvent exprimée.

L'application de la méthode de percussion que j'ai préconisée, associée à la phonendoscopie, m'a permis de recueillir tout un ensemble de documents que j'ai confiés à mon élève M. Geffroy pour sa thèse. (Des modifications du volume de la rate au cours de la variole. Paris, 1905.)

Il résulte de ce travail :

1° Qu'au cours de l'infection variolique, la rate subit le plus souvent une augmentation de volume.

Cette augmentation est légère, ou peut faire défaut dans les varioles discrètes; elle est constante dans les varioles confluentes et présente son maximum au stade papulo-vésiculeux pour décroître à partir de la pustulation. Dans la variole hémorragique, contrairement à certaines opinions antérieures, la rate est augmentée de volume le plus habituellement. Cette augmentation est variable et s'explique dans certains cas par une hypertrophie antérieure coexistant avec des lésions hépatiques antérieures.

De l'hypertrophie de la rate dans les affections du cœur. (Documents et observations donnés à M. Cl. Gautier pour sa thèse de doctorat, Paris, 1905.)

De ces documents il ressort que la rate est rarement hypertrophiée dans les affections du cœur qui ne sont pas compliquées de lésions hépatiques.

La rate dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Le résumé ci-dessus du foie dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques fait mention des modifications de volume de la rate dans cette infection.

APPAREIL URINAIRE

J'ai réuni une série d'observations et documents pouvant servir à l'évaluation du **pronostic éloigné des manifestations rénales de la scarlatine.** Ils ont servi de base à la thèse de M. A. Eid sur ce sujet. Paris, 1894.

Dans une proportion relativement fréquente, le rein atteint à un degré variable au cours d'une scarlatine, ne récupère pas son intégrité première. Si la néphrite scarlatineuse peut avoir une évolution bénigne, notamment chez les enfants, elle peut parfois (Brault, Bouchard, Gaucher, Potain, etc., etc.) passer à l'état chronique. Le rôle de l'élément infectieux (Bouchard) ne se borne pas à la manifestation rénale immédiate, mais à des conséquences plus éloignées; le rein, en toute occurence, reste plus sensible aux atteintes ultérieures. L'hypertension artérielle, l'hypertrophie cardiaque sont parfois les meilleurs signes du passage à l'état chronique de la lésion rénale. Ces données entraînent des conséquences d'hygiène prophylactique et de thérapeutique active qui peuvent atténuer dans une large mesure la gravité ou la fréquence de ces lésions rénales.

L'urémie dans la tuberculose.

I. *Mémoire présenté à la Faculté de Médecine.* Prix Barbier, 1896.

II. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 1904. **A propos de l'hypertension.**

III. In *Thèse Cahen.* Paris, 1904. **Les néphrites et l'urémie au cours de la tuberculose pulmonaire.**

IV. *Communication au congrès international de la tuberculose.* (Session de 1905). **L'urémie chez les tuberculeux.**

V. In. *Presse Médicale*, 28 nov. 1906.

I

Le professeur Bouchard a démontré que l'urémie est une intoxication résultant de la rétention dans l'économie de tous les poisons que renferme l'urine, et dont les sources sont essentiellement multiples. L'urémie est par conséquent loin d'être le résultat d'un processus univoque dépendant exclusivement de l'insuffisance de la dépuration rénale.

Selon la maladie, cause de la lésion rénale, selon l'état de l'organisme malade, selon la nature, le degré ou le siège des lésions rénales ; l'élimination, la nature et la quantité de substances éliminées sont variables. Le professeur Bouchard nous a appris que les urines des cholériques injectées à des animaux produisent des effets très différents de l'urine normale. Feltz, Roger et Gaume, chez les scarlatineux, les pneumoniques, les rhumatisants, ont noté également les variations de la toxicité urinaire.

Dans cette étude de l'*urémie des phtisiques*, après un exposé des lésions rénales simples ou spécifiques, que l'on peut rencontrer chez les tuberculeux, et des formes de tuberculose dans lesquelles on la rencontre, je me suis efforcé de montrer que l'urémie des tuberculeux, relativement rare du reste, avait une physionomie bien spéciale, permettant de la distinguer des autres variétés d'urémie.

J'ai recherché ensuite le pourquoi de ces différences dans l'étude des conditions pathogéniques de l'urémie chez les tuberculeux. Trois facteurs principaux contribuent à produire l'urémie : α. L'infection ou l'intoxication;

β. L'auto-intoxication résultant du défaut ou de la suppression du fonctionnement de certains viscères (poumons, foie, intestin).

γ. La rétention de ces divers produits par la suppression de l'émonctoire rénal.

A côté de l'infection bacillaire créant dans le rein la granulation, agissent les infections secondaires et surtout l'intoxication tuberculeuse [dégénérescence amyloïde du rein par injection de tuberculine (Bouchard, Charrin); néphrite tuberculineuse (Chauffard), etc., etc.]. Il faut de plus accorder une certaine influence aux intoxications secondaires et aux altérations viscérales (troubles intestinaux, hépatiques, pulmonaires).

Toutes ces causes altèrent le rein ; elles altèrent auparavant ou simultanément l'organisme en général, comme en témoignent les modifications apportées à l'état du sang, à l'état des urines, mais elles ont une action plus ou moins particulière.

Il est à remarquer, par exemple, que la *tuberculine* ne tient pas sous sa dépendance *les phénomènes convulsifs* contrairement aux *sels de potasse*; et, peut-être cela pourrait-il expliquer pourquoi les accidents nerveux, au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, ne sont presque jamais caractérisés par les *convulsions* ou les *contractures*, réserve faite bien entendu des localisations méningées.

De plus, la tuberculine, douée d'une action vaso-dilatatrice (Bouchard), jouant un rôle dans l'hypotension des tuberculeux (voir nos expériences), peut s'opposer, grâce à cette hypotension, à l'apparition d'accidents convulsifs. Il y a là un fait inverse de ceux rapportés par Vaquez et Nobécourt, de l'*hypertension maxima* lors des *accès éclamptiques*.

L'injection de tuberculine diminue l'alcalinité du sang; or, cette alcalinité est très amoindrie chez les tuberculeux, non seulement du fait de l'intoxication tuberculeuse, mais encore, par suite du jeûne, de la cachexie, de l'amaigrissement, de la destruction des hématies et des lésions viscérales qui se manifestent chez les tuberculeux. Il y a, chez le tuberculeux, pour toutes ces raisons, une véritable *intoxication acide*.

Or, le rôle de l'intoxication acide de l'organisme dans la production des accidents urémiques paraît assez bien établi. Plusieurs des accidents de l'urémie sont parfaitement comparables à ceux que provoque l'intoxication expérimentale par les acides dilués (Drouin). De plus, cette intoxication acide chez les tuberculeux ne peut signifier que deux choses : soit la diminution des bases de soude et potasse (diminution de la soude constatée par Becquerel, Rodier, etc.), soit la neutralisation de ces bases par la formation d'acides. Dans les deux cas se peut trouver la raison de l'absence des *phénomènes urémiques convulsifs*, qui paraissent relever surtout de l'action de la potasse (Bouchard).

Donc, intoxication tuberculineuse, intoxication acide s'opposent à l'apparition des accidents convulsifs chez les tuberculeux.

Si on joint à ces deux causes, la dépression nerveuse habituelle au tuber-

culeux cachectique, l'existence même de cette cachexie, on peut, à notre avis, expliquer d'une façon suffisante pourquoi l'urémie des tuberculeux n'est pas, contrairement à l'urémie gravidique, convulsive.

II

Me basant sur une série d'observations ou faits expérimentaux recueillis dès l'année 1896, je donne, dans ces diverses publications, les raisons qui m'ont permis de légitimer cette opinion que l'urémie prend, chez le tuberculeux, une allure particulière et j'insiste sur les conditions qui peuvent lui imposer cette allure.

Si, en pathologie, l'étude de l'urémie est logiquement rapprochée des affections rénales qui la provoquent, et, en quelque mesure, indépendamment des causes mêmes des néphropathies, c'est une vérité banale qu'il convient, en clinique, d'envisager l'urémie plus particulièrement dans ses rapports avec la maladie initiale qui a lésé le rein et imprégné plus ou moins l'organisme en entier. L'urémie ne varie sans cesse dans ses modalités comme dans son évolution qu'en raison des facteurs qui contribuent à la produire.

Chez le tuberculeux, plus particulièrement chez le tuberculeux pulmonaire chronique que j'envisage ici, les lésions rénales sont habituelles et de types divers : il semblerait que l'urémie doive y être fréquente. En réalité, il n'en est pas ainsi, l'urémie est plutôt rare, en tant qu'expression symptomatique distincte, elle reste à l'état latent ou presque latent se manifestant sous sa forme la plus atténuée; elle est, par ailleurs, monotone, affectant du début à la fin un aspect le plus souvent uniforme. Et déjà cela permet d'incriminer pour expliquer ces faits à côté de la lésion rénale une cause plus générale, à savoir, l'influence directe du processus tuberculeux et du terrain spécial réalisé par lui.

La nature même des lésions rénales du tuberculeux (et non spéciales à ce tuberculeux) a évidemment quelque importance pathogénique. Les accidents de la grande urémie sont rares dans la néphrite parenchymateuse chronique, dans la dégénérescence amyloïde. Je montre que si l'on rencontre l'urémie nerveuse au cours de ces lésions chez le tuberculeux, cette urémie rare se manifeste exclusivement sous sa forme comateuse et subdélirante, non sous sa

forme convulsive. L'urémie est encore plus rare et plus atténuée, dans le cas de tuberculose rénale.

Mais l'urémie des tuberculeux n'est pas simplement spéciale parce qu'on rencontre chez le tuberculeux celles des lésions rénales qui n'entraînent qu'une insuffisance relative, puisqu'aussi bien l'urémie convulsive reste possible dans les néphrites chroniques parenchymateuses relevant d'autres infections, l'urémie est spéciale parce qu'il s'agit de tuberculose, et de tuberculose pulmonaire chronique et que le terrain réalisé par cette maladie et l'action du processus tuberculeux lui-même interviennent, à n'en pas douter, pour imposer à ce syndrome une physionomie particulière.

Tout d'abord il est à penser que l'urémie est plutôt dypsnéique et intestinale parce que le poumon et l'appareil digestif si souvent lésés du fait de l'infection initiale constituent comme des régions d'appel pour les déterminations urémiques.

En second lieu les lésions rénales surviennent chez des tuberculeux avancés cachectiques dont le système nerveux ne réagit guère. Ne voyons-nous pas chez les tuberculeux cachectiques les localisations méningées elles-mêmes se manifester sous une forme purement asthénique.

En dehors de ces deux points, il est établi : 1° Que dans les effets multiples du poison tuberculeux si l'on trouve des phénomènes de collapsus et de coma on ne trouve pas de phénomènes convulsifs. 2° J'ai montré que chez les tuberculeux où l'hypotonie vasculaire, c'est-à-dire l'hypotension est de règle, les manifestations convulsives font défaut si, par ailleurs, il n'existe pas de lésions méningo-encéphaliques. Cela signifie que les facteurs multiples capables de réaliser l'hypotension chez les tuberculeux avec lésions rénales, notamment l'intoxication tuberculeuse, sont différents de ceux qui dans l'évolution de la néphrite atrophique provoquent l'hypertension et l'urémie convulsive. 3° Parmi ces facteurs, à côté de l'intoxication tuberculeuse, il faut faire une place à l'intoxication acide de l'organisme tuberculeux et à la déminéralisation de cet organisme en sels de potasse dont l'action convulsivante n'est plus à démontrer.

J'expose enfin les raisons qui à mon avis ne permettent pas, quelle que soit l'importance des fonctions des glandes surrénales, relativement à la circulation et la contribution possible de l'hypoépinéphrie à la détermination de

l'hypotension, de faire de celle-ci la conséquence exclusive de celle-là, comme on a voulu faire de l'hypertension la résultante exclusive de l'hyperépinéphrie.

En résumé, chez le tuberculeux pulmonaire chronique atteint de lésion rénale, du fait de la tuberculose elle-même, et de par la lésion rénale quelle qu'elle soit qui vient la compliquer, se produit une intoxication lente, complexe, progressive de l'économie qui impose aux accidents urémiques une symptomatologie, une évolution particulières.

Cette urémie plutôt rare, est une urémie chronique, une petite urémie, affectant le plus fréquemment le type respiratoire ou gastro-intestinal, ou encore la variété subdélirante ou comateuse du type cérébral.

Réserve faite de ces cas exceptionnels où la néphrite chronique atrophique s'associe à la tuberculose, et de ceux où chez le tuberculeux non cachectique existent des localisations méningées, les formes éclamptiques ou épileptiques de l'urémie font défaut et cela même chez les enfants, chez qui cependant les convulsions urémiques, eu égard à l'excitabilité de leur système nerveux, sont si fréquentes.

Cette urémie au lieu d'affecter plusieurs modalités au cours de la néphrite, comme le fait est habituel, évolue le plus souvent du début à la fin, selon le type par lequel elle s'est tout d'abord affirmée.

Le diagnostic de l'urémie chez le tuberculeux est souvent fort délicat. Il convient d'apporter à l'examen du malade toute son attention pour ne pas attribuer, par exemple, à la tuberculose pulmonaire elle-même, les troubles dyspnéiques; à la tuberculose intestinale, l'urémie gastro-intestinale, pour ne pas croire à la méningite alors que l'insuffisance rénale aboutit au subdélire ou au coma.

Intoxication aiguë par le sublimé.

J'ai remis à M. Legrand pour sa thèse, Paris 1897, intitulée : *Étude de l'intoxication aiguë par le sublimé,* une observation relative à un cas de mort par le bichlorure de mercure avec lésions intenses du cæcum et des reins.

SYSTÈME NERVEUX — MÉNINGES

Bradycardie et réactions méningées dans les oreillons. Avec la collaboration de H. Schœffer. (*Congrès français de Médecine*, Paris, oct. 1910.)

Si la bradycardie a été signalée assez exceptionnellement dans la convalescence des maladies infectieuses, elle a été à peu près passée sous silence dans les oreillons où elle semble cependant habituelle. Les constatations de M. R. Monod (1902) relatives à la fréquence des réactions méningées ourliennes; les observations de MM. Chauffard et Boidin, celles de MM. Dopter, Nobecourt, etc., montrant la simultanéité de la bradycardie et de la lymphocytose rachidienne, mettent en lumière la pathogénie de ce symptôme.

Bien entendu ces réactions méningées n'ont rien à voir avec les méningites graves, complications possibles mais exceptionnelles, autrefois décrites; frustes, transitoires, elles ne devaient guère être mises en évidence que par la ponction lombaire.

L'enquête dont nous apportions les résultats porta sur 129 cas d'oreillons, observés soit sur des enfants de 8 à 9 ans, soit plus particulièrement (en raison du mode de recrutement de l'hôpital des maladies contagieuses) sur des adultes ou adolescents des deux sexes, indemnes apparemment de tares nerveuses, héréditaires, pourvus ou non d'antécédents personnels, sans intérêts.

Sur ces 129 observations concernant des oreillons surtout d'intensité moyenne, mais parfois des formes plus sérieuses ou compliquées d'orchite, et dans lesquelles l'état de l'appareil cardio-vasculaire, et les oscillations du pouls étaient chaque jour repérés de façon précise, 16 fois seulement la bradycardie fit défaut. Chez 45 malades la ponction lombaire fut pratiquée qui,

29 fois, décela l'existence d'une réaction cytologique; 16 fois resta négative.

Relativement aux rapports pouvant exister entre ces réactions méningées, la constatation clinique d'une méningite et la bradycardie, les faits se répartissent ainsi :

9 fois, il y avait méningite clinique; réaction cytologique méningée et bradycardie;

14 fois il y eut bradycardie sans autres signes de méningite avec réaction cytologique;

10 fois bradycardie sans méningite clinique, sans réaction cytologique;

1 fois, méningite clinique, réaction cytologique, sans bradycardie;

5 fois, réaction cytologique sans méningite clinique et sans bradycardie;

6 fois, absence de bradycardie, de méningite clinique ou de réaction cytologique.

De ces résultats qui semblent n'obéir à aucune règle précise, l'on pourrait peut-être inférer que le rapport de causalité entre les phénomènes méningés et la bradycardie n'est pas aussi absolu que le pensaient MM. Chauffard et Boidin, et que la bradycardie n'est pas un signe constant et exclusif de la méningite, parce que la première peut exister sans la seconde et inversement. Mais l'interprétation est sans doute plus complexe. Il se peut que la ponction n'ait été négative, que parce que faite trop près du début de la bradycardie. Dans le petit nombre de cas, où la répétition de la ponction lombaire nous a paru justifiée, la réaction seconde a été la plus marquée. Il se peut que dans les cas où la réaction cytologique ne s'accompagne pas de bradycardie, l'irritation méningée n'affectât pas le siège basilaire habituel. Dans la méningite cérébro-spinale à méningocoques, méningite de la convexité, la bradycardie est plutôt exceptionnelle (voir, troubles et lésions du cœur dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques).

Il se peut que la lésion méningée ne s'accompagne d'aucune réaction cytologique. Il se peut enfin que la bradycardie ourlienne ne soit pas univoque. Dans les cas que nous avons observés, comme dans la première observation de MM. Chauffard et Boidin, les symptômes se limitaient, en dehors de la bradycardie, à de la fièvre, de la céphalée, des nausées ou des vomissements ; tous ces symptômes, à l'exception de la bradycardie, étaient transitoires, témoignant assurément de lésions méningées minimes et superficielles, peut-être même de

l'existence de simples fluxions méningées, de troubles de circulation basilaire par gêne circulatoire provoquée par les deux parotides œdématiées.

Mais quelque légères que soient ces atteintes, il se peut, comme l'ont supposé MM. Chauffard et Boidin, que les oreillons déterminent un état de vulnérabilité plus grande du système encéphalo-médullaire.

Si la réaction cytologique fut parfois plus marquée, là où les troubles méningés étaient les plus nets, il n'en fut pas toujours ainsi. Le fait est intéressant à relever en ce qu'il montre que les réactions cellulaires méningées dans les oreillons ne sont pas toujours en rapport ave la gravité de l'infection et ne témoignent pas constamment d'une atteinte inflammatoire sérieuse des méninges.



Fig. 26. — Réaction méningée dans les oreillons.

Les caractères du liquide céphalo-rachidien furent avec quelques variantes ceux qui ont été signalés. La leucocytose formée de moyens mononucléaires et en majorité de lymphocytes atteignait le chiffre maximum de 40 à 60 éléments par champ, ou se bornait le plus habituellement à 15 ou 25 éléments. On pouvait rencontrer quelques polynucléaires et des éléments mononucléés à noyau basophile peu intensément coloré à protoplasme acidophile paraissant manifestement des cellules endothéliales (fig. 26).

La persistance de la réaction méningée, comme dans les cas de MM. Chauffard et Boidin, fut de 6 à 8 jours.

La bradycardie fut en général modérée; en moyenne 52-56, parfois 48-44; parfois avec de fortes élévations de température, la bradycardie était relative: nous avons relevé 80 pulsations avec une température de 40, chez une malade dont le pouls devait retomber à 44, avec une température de 37°; 64 pulsations

pour une température de 38°,9; 72, pour une température de 39°,2, chez un malade qui quelques jours après devait quitter l'hôpital avec 76 pulsations et une température de 37°.

Cette bradycardie, quelquefois très durable, était d'une certaine fixité, sans cependant être absolument soustraite à l'influence des mouvements respiratoires ou de l'effort physique.

Les variations de la pression artérielle, peu abaissée dans les formes moyennes d'oreillons, n'exerçaient aucune action sur le nombre des pulsations.

En dehors du ralentissement des battements du cœur, de l'espacement

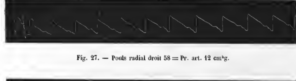


Fig. 27. — Pouls radial droit 58 = Pr. art. 12 cm hg.



Fig. 28. — Pouls radial droit 40 = Pr. art 10 cm hg.

régulier et plus ou moins grand des bruits valvulaires, le cœur restait absolument normal : trois fois seulement nous avons noté des intermittences vraies Jamais nous n'avons relevé de bruits intercalaires autres que le souffle mésosystolique de la pointe et le dédoublement du 1er et du 2e bruit. Les dimensions de la matité cardiaque étaient normales. Les tracés ci-dessus montrent les caractères les plus habituels du pouls.

Méningite cérébro-spinale à streptocoques, au cours de la scarlatine. En collaboration avec MM. Bocdon et Duvoir. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 18 décembre 1908.)

Malgré les observations qui ont été rapportées de symptômes méningés

au cours de la scarlatine, les faits de méningite cérébro-spinale à streptocoques, sans intervention préalable d'une lésion de l'oreille, des sinus ou des fosses nasales, restent parmi les complications exceptionnelles de cette maladie. Pour cette raison, et encore pour quelques particularités intéressantes, nous croyons devoir rapporter cette observation, et la faire suivre de considérations sur les complications méningées de la scarlatine.

Il s'agit d'un scarlatineux adulte qui, au décours d'une scarlatine bénigne, alors que la convalescence évoluait régulièrement, présenta, vers le 18ᵉ jour (à l'époque du syndrome infectieux secondaire), quelques manifestations générales imprécises, avec une légère angine, puis, peu après, une série de phénomènes laissant prévoir l'existence d'une méningite dont la ponction lombaire devait permettre d'affirmer l'existence, la nature et l'origine. Nous rapprochons ce fait de deux cas que j'avais observés avec mes internes, MM. Lian et Strœhlin, de méningites cérébro-spinales, suivies de guérison.

Le streptocoque fut retrouvé deux fois à l'état de pureté, dans le liquide céphalo-rachidien ; la voie de pénétration n'a pas été celle habituelle, car les cavités craniennes, le rocher, les fosses nasales étaient absolument normaux.

Sur un cas d'éosinophilie locale méningée sans éosinophilie sanguine au cours d'une méningo-myélite.

Ce cas, étudié avec mes internes MM. Duvoir et Schæffer, fut observé chez une femme jeune qui devait succomber à une méningo-myélite dont l'origine microbienne ne put être déterminée mais qui semblait être en rapport avec une infection puerpérale antérieure. L'étude anatomo-pathologique complète des lésions médullaires a été faite dans la thèse de M. Tinel. L'observation sera publiée en détail dans le prochain numéro du *Journal de physiologie et pathologie générales*.

Cette observation est, à notre connaissance, la seconde. La première fut rapportée, en 1907, par MM. Mosny et Harvier. En dehors des discussions auxquelles prête l'étude du phénomène éosinophilie et de la variété des cellules éosinophiles, ce fait est intéressant par l'abondance même de l'éosinophilie dont témoigne la formule suivante :

Polynucléaires neutrophiles	40
— éosinophiles	25
Grands mononucléaires	3
Lymphocytes	32



Fig. 29. — Éosinophilie méningée.

Fig. 30. — Divers types de cellules éosinophiles.

Comme l'ont vu MM. Dominici, Widal et Faure-Beaulieu, Mosny et Harvier, Chauffard et Boidin, on retrouverait tous les stades de métamorphose entre le lymphocyte non granuleux et le polynucléaire éosinophile (fig. 50).

Observations et documents (*in* thèse Nasra. Paris, 1896). **Contribution à l'étude clinique des névroses post-infectieuses.**

Ces documents et ces observations sont tirés d'un travail resté inédit sur la pathogénie des névroses post-infectieuses, à l'appui de l'idée soutenue par Grasset, Teissier (de Lyon), etc., etc., que les infections comme les intoxications peuvent créer non seulement des lésions nerveuses, mais également des troubles nerveux purement fonctionnels, ressortissant à l'hystérie, à la neurasthénie, à l'hystéro-neurasthénie.

GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

A propos de l'origine rhnmatismale de certains goitres exophtalmiques et de la communication de M. le Dr Vincent à ce sujet. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 29 novembre 1907.)

J'ai apporté, à l'appui de cette thèse, deux observations de fluxion thyroïdienne survenue au cours de crises rhumatismales polyarticulaires aiguës, et accompagnée de tachycardie et palpitations, avec un degré trés moyen de nervosisme. Il s'agissait de deux fillettes pubères, l'une de 15 ans, l'autre de 12 ans.

De l'origine thyroïdienne des tachycardies ou palpitations dites nerveuses de la puberté et de la ménopause.

En dehors des faits que j'avais communiqués à M. le Professeur Vincent à l'appui de la thése qu'il défendait et de l'origine rhumatismale de certains goitres exophtalmiques, j'ai réuni quelques observations relatives à des troubles cardiaques purement fonctionnels (tachycardie et palpitations) apparaissant au moment de la puberté, et simultanément avec des signes nets de fluxion thyroïdienne. J'ai conseillé à mon externe, M. Vermorel, d'en faire l'objet de sa thése de doctorat, Paris, 1907.

Ces faits tendent, selon moi, à démontrer qu'il existe, entre les modifications du corps thyroïde (observées au moment des deux grandes phases de transformation de l'appareil utéro-ovarien) et quelques troubles fonctionnels cardiaques, des relations de cause à effet. Ainsi se peut trouver réalisé un syndrome de Basedow, plus ou moins fruste et transitoire.

Syndrome d'Addison : Opothérapie, étude de la pression artérielle avant et pendant l'opothérapie. En collaboration avec M. H. SCHŒFFER. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 4 mars 1909).

Le fait que nous rapportons méritait d'être mentionné, notamment pour cette raison que les résultats de la médication surrénale furent quelque peu différents de ceux que l'on avait relatés avant nous.

Il s'agissait d'un malade de 37 ans, qui nous fut renvoyé à l'hôpital Claude-Bernard pour des manifestations paraissant ressortir au syndrome d'Addison — parce que, quelques mois auparavant, il y avait été soigné pour une variole intense confluente — par la médication xylolée.

J'ai noté (voir page 89) que cette médication a pour effet de substituer aux cicatrices gaufrées et rougeâtres imposant au visage les marques indélébiles si connues, des taches non déprimées, ou même des papules, plus ou moins surélevées, fortement pigmentées.

Cette hyperpigmentation, cette véritable mélanodermie n'est pas limitée aux cicatrices de variole, elle se localise aux points cutanés antérieurement traumatisés ; elle nous a semblé respecter les muqueuses.

Pigmentation et surélévation semble varier d'ailleurs, selon les individus, soit en raison d'une idyosyncrasie spéciale, soit en raison de l'intensité et de la durée de la médication xylolée. Notre première pensée fut donc, que la mélanodermie relevait de la médication antérieure. Notre examen devait nous permettre de confirmer le diagnostic de syndrome d'Addison typique.

Sans entrer ici dans le détail de l'observation qui fut suivie minutieusement, chaque jour, notons : que le sommet du poumon gauche donnait des signes d'adhérences pleurales, cicatrice probable d'un foyer tuberculeux ancien et que la cuti-réaction fut nettement positive.

Ce malade fut soumis à la médication opothérapique qui (sauf une interruption de 8 jours) fut continuée du 13 juin au 9 août. La médication fut donnée sous la forme des cachets d'extrait surrénal de 0,30 à 2 gr. 10 (Carrion et Hallion), ou de chlorhydrate d'adrénaline en injections sous-cutanées à la dose de 1/4 de milligramme, 1/2 milligramme, 1 milligramme; elle fut bien tolérée.

La pression artérielle fut, comme par le passé, examinée chaque jour ; la

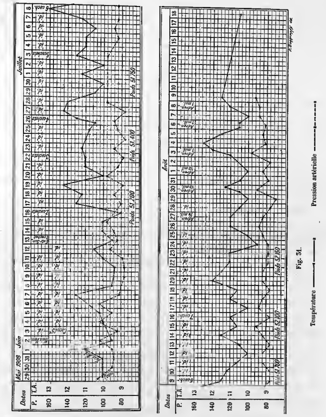


Fig. 31.

courbe ci-contre représente les variations de cette pression que le plus souvent resta d'une fixité même un peu exceptionnelle.

L'opothérapie eut ce résultat un peu spécial d'être suivie assez rapidement de l'amélioration des manifestations primordiales considérées comme les plus rebelles, à savoir : l'asthénie et surtout la mélanodermie, et cela sans qu'à aucun moment il nous fût donné d'observer une action quelconque sur l'appareil cardio-vasculaire, sur le pouls, sur la pression artérielle. Ni l'action dite primitive de l'extrait surrénal, ni son action tardive ne s'exercérent sur la pression artérielle.

Et cependant lorsqu'on se rapporte aux faits expérimentaux si nombreux concernant l'injection d'extraits surrénaux ou l'injection d'adrénaline, réserve faite de quelques observations contradictoires, l'action hypertensive est, de l'avis général, le phénoméne à peu prés constant et le plus rapide (Anderodias, Hirtz, Parisot, Oppenheim, Lœper et Sergent).

Nous n'avons pu observer non plus, ni le ralentissement des mouvements respiratoires, ni la suspension générale des sécrétions signalées par quelques auteurs, encore moins la glycosurie et l'azoturie observées par Paton.

Mais cette observation revêtait de plus à nos yeux un certain intérêt par les conditions mêmes qui semblaient avoir entouré le début de ce syndrome d'Addison, conditions que nous nous contentons de signaler sans pouvoir pour l'instant les interpréter.

Quel rôle la variole a-t-elle joué dans la détermination du syndrome? On sait que la variole donne un coup de fouet à la tuberculose. Chez notre malade nettement tuberculeux (dont l'autopsie ne put être faite, le malade ayant succombé chez lui, brusquement) mais dont la lésion était récente, le foyer pulmonaire n'a pas bougé ; mais n'existait-il pas des lésions tuberculeuses au niveau des surrénales? Et s'il y a eu là, poussée tuberculeuse nouvelle ou exagération d'un foyer préexistant, quel rôle faut-il accorder à la médication xylolée dont nous venons de rappeler l'influence sur la pigmentation?

Des expériences commencées, puis interrompues et reprises, ne nous ont pas permis encore de savoir si le xylol ou les xylénes ont une influence sur les fonctions des glandes surrénales.

PEAU ET TISSU OSSEUX

Érythème polymorphe (forme bulleuse). — Complications pleuro-pulmonaire et cardiaque. En collaboration avec M. H. Schœffer. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 20 mai 1910.)

Une malade de 22 ans entre à l'hôpital Claude-Bernard, avec le diagnostic de variole, et est atteinte en réalité d'une dermatite polymorphe à type bulleux, pemphigoïde, nettement caractérisée; son état est assez grave. La température oscille entre 39°,6 et 40°, le facies est terreux. L'hyperthermie, l'insomnie, les douleurs, maintiennent la malade dans des conditions plutôt mauvaises, quoique les viscéres et l'appareil cardio-vasculaire notamment, ne présentent aucun indice de lésion.

3 semaines environ, après l'arrivée de la malade à l'hôpital, et alors que l'éruption ancienne en voie de rétrocession se complète de nouveaux éléments à type urticarien, on note pour la première fois, un assourdissement notable du premier bruit mitral. A ce moment des phénoménes de fluxion pleuro-pulmonaire de la base gauche s'accentuent. Cet assourdissement du premier bruit mitral persiste et les dimensions du cœur augmentent, témoignant d'une dilatation passagère des cavités droites.

29 jours aprés la premiére notation de cet assourdissement, 50 jours aprés le début apparent de l'affection, se perçoit à la pointe un souffle léger systolique, qui augmente les jours suivants, finit par se propager vers l'aisselle et offre tous les caractères d'un souffle organique.

Un mois aprés, et malgré des réitérations cutanées successives, la malade quitte l'hôpital, trés améliorée; elle garde seulement le souffle systolique léger témoignant d'une insuffisance mitrale commençante.

La malade, revue six mois après, conserve son souffle mitral, mais ce souffle est diminué, et il semble que l'insuffisance mitrale tende à rétrocéder.

Cependant quelques mois après, elle revient à l'hôpital Claude-Bernard pour une nouvelle poussée d'érythème polymorphe, et l'auscultation du cœur permet de déceler un souffle systolique peu intense mais net, à maximum exactement apexien, se propageant vers l'aisselle.

Nous avons donné dans notre travail le détail très précis de cette observation parce qu'elle nous paraissait réaliser un document aussi précis que possible de l'apparition d'une lésion endocardique au cours de ce syndrome protéiforme, dénommé érythème polymorphe noueux, exsudatif. Nous l'avions retenu parce que si les complications endo-péricardiques sont considérées comme fréquentes dans les variétés papuleuse ou noueuse de l'érythème polymorphe, elles nous semblaient, à en juger d'après la littérature médicale, exceptionnelles au cours de la variété bulleuse; fait paradoxal, car quelque place qu'on accorde à ces dernières, il s'agit toujours des variétés les plus graves.

L'épithète d'érythème polymorphe a un sens compréhensif large — elle comprend toute une série de faits à étiologie variable, elle répond en définitive à une classification d'attente. Dans notre cas, l'examen du sang, l'hémoculture qui resta négative, ne nous permirent d'apporter aucun document nouveau. Mais nos recherches bibliographiques nous entraînèrent à faire l'examen et l'exposé critique des rapports que les données classiques ont établi entre l'érythème polymorphe et les lésions de l'endocarde.

Contribution à l'étude des dermatites polymorphes douloureuses (maladie de Duhring-Brocq). Sur un cas d'érythème bulleux (éruption pemphigoïde) survenu au cours d'une infection chez un enfant atteint du mal de Pott. En collaboration avec M. R. Bénard. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 7 mai 1909.)

La question des dermatites bulleuses polymorphes du type pemphigoïde et à poussées successives, a donné lieu dans ces dernières années à de nombreuses discussions, surtout au point de vue de la physiologie pathologique et de la nature des lésions. L'observation rapportée paraît pouvoir apporter quelques notions utiles à la pathogénie encore contestée des dermatites

polymorphes douloureuses, surtout rapprochée d'une autre observation mentionnée dans le même travail.

Il s'agit d'un enfant de 4 ans à antécédents tuberculeux des plus nets, présentant une gibbosité pottique dorsale, chez lequel, au déclin d'une rougeole, apparaît brusquement et par poussées successives, une éruption prurigineuse, douloureuse, à éléments polymorphes (macules, vésicules, vésico-

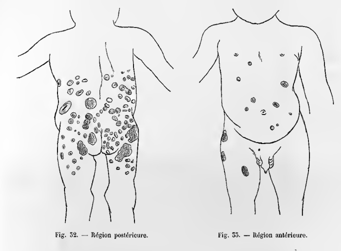


Fig. 32. — Région postérieure.

Fig. 33. — Région antérieure.

pustules, bulles), éruption dont les limites sont, en haut, une ligne horizontale passant par la gibbosité, en bas une ligne coupant les cuisses par la moitié. Cette éruption dure 36 jours, et s'accompagne durant ce temps de phénomènes généraux intenses, d'infection secondaire locale sérieuse et d'une complication oculaire. Une grave kérato-conjonctivite double détermine un double leucome adhérent.

Le liquide céphalo-rachidien est normal. Le sang est normal et ne présente aucune éosinophilie sanguine.

Le liquide des bulles, où ne s'observe aucune éosinophilie, contient un

staphylocoque virulent qui amène la mort du lapin en 24 heures par septicémie. Le pus oculaire contient un microbe de même nature également virulent, et un peu particulier par ses réactions variables vis-à-vis la méthode de Gram.

En dehors de la nature de la dermatose, il y a à relever dans l'observation : 1° l'étude du microcoque, avec ses caractères permettant de l'assimiler à la variété décrite par Axel Ledercreutz; 2° la formule hématologique, différente de celle que certains auteurs considèrent comme caractéristique de la maladie de Duhring; 3° l'intervention localisatrice du mal de Pott, avec l'influence du système nerveux sur la topographie si précise de la dermatose, influence signalée dans un certain nombre de faits que nous rapportons et dont les deux schémas ci-dessus donnent une représentation exacte.

Sans vouloir faire le départ exact de ce qui peut appartenir à l'infection morbileuse intercurrente ou au mal de Pott latent, il reste que ce fait peut se ranger à côté de ceux que l'on invoque à l'appui d'une origine nerveuse de la dermatite de Duhring-Brocq.

Exostoses ostéogéniques multiples, héréditaires et familiales.

I. — En collaboration avec M. Dexécheau. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 7 juillet 1905.)

II. — **Exostose ostéogénique unique familiale.** En collaboration avec M. Bénard. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 5 mai 1909.)

I

Les faits d'exostoses ostéogéniques sans être exceptionnels ne sont pas des plus fréquents. Les observations qu'il nous a été donné de recueillir nous ont permis de relever quelques particularités intéressantes relativement au caractère familial et héréditaire de cette affection et ont servi de point de départ à une étude anatomo-clinique de ces lésions.

Le premier malade présentait des exostoses de l'humérus gauche, des radius et cubitus; l'épreuve radiographique ci-dessous permet de se rendre compte du volume de certaines de ces exostoses, qui toutes ont leur point de

départ au niveau de la diaphyse et ont leur point d'implantation séparé de la diaphyse par le cartilage de conjugaison.

L'examen des parents nous a permis de relever chez le pére, les fréres et



Fig. 34. —Exostose de l'humérus gauche.

les sœurs la présence de malformations du méme ordre. L'hérédité est homœomorphe et non seulement collatérale mais ascendante en ligne directe.

II

Il s'agit dans le second cas d'une exostose ostéogénique unique du fémur droit dont témoigne l'épreuve radiographique ci-dessous.

Autant que l'on en peut juger à travers les téguments, cette arête osseuse est située notablement en avant du tubercule d'insertion du troisième adduc-



Fig. 55. — Exostose unique, en forme d'apophyse coracoïde du fémur droit.

teur et sépare les corps musculaires du couturier et du droit interne. Elle a la forme d'une apophyse coracoïde et paraît constituée surtout d'une série de lamelles osseuses à direction verticale qui continuent directement les lamelles du condyle et montent pour former le 1/5 externe de cette apophyse.

Chez trois membres de la famille : le père, un frère et une sœur, il existe

des exostoses de même localisation, uniques et indolentes comme celles de notre malade.

Les deux enfants atteints ne sont pas de la même mère et ont comme générateur commun le père, porteur précisément de la même lésion.

Ces faits et leurs conclusions sont suivies d'indications relatives à la bibliographie de cette malformation.

Sur un cas d'ostéomyélite juxta-épiphysaire du tibia observée au cours de la rougeole. En collaboration avec MM. V. Veau et Ch. Richet fils. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 18 mars 1900).

Parmi les complications osseuses des maladies contagieuses observées à l'hôpital Claude-Bernard, l'ostéomyélite juxta-épiphysaire est relativement exceptionnelle. Dans les fièvres éruptives notamment, dont depuis l'année 1905 j'avais pu examiner nombre de cas, le fait que nous rapportons est à vrai dire le troisième.

Dans l'observation actuelle, il s'agit d'une ostéomyélite juxta-épiphysaire du tibia, relevant de l'infection staphylococcique et apparue chez une petite fille de 7 ans à la période d'incubation de la rougeole.

Cette ostéomyélite était accompagnée d'une arthrite purulente; le pus crémeux, épais ne contenait que des polynucléaires pour la plupart altérés, ayant phagocyté de nombreux cocci (surtout des diplocoques) que l'ensemencement démontra être du staphylocoque doré.

Par une intervention large, M. Veau fit une résection subtotale du tibia, qui ne laissa en place que la portion interne de l'os doublée de son périoste.

Les suites opératoires furent des plus simples, et trois mois environ après, le tibia était reconstitué dans sa totalité : l'épiphyse était cliniquement soudée à la diaphyse, celle-ci présentant en sa partie moyenne un épaississement considérable qui lui donnait un aspect incurvé plus apparent que réel. L'enfant recouvrait ainsi l'intégrité de sa statique osseuse, l'articulation du genou conservant une impotence due à la laxité ligamenteuse.

Ce fait était intéressant, d'abord pour la modalité de son développement et aussi pour les conséquences relativement très heureuses de l'intervention

chirurgicale, comme les radiographies permettent de s'en rendre compte.

Si la rougeole détermine assez souvent des suppurations osseuses mastoï-



Fig. 36. — Épreuve de face.

Fig. 37. — Épreuve de profil.

diennes, les ostéites post-fébriles que l'on observe en pareil cas ne ressemblent guère que de loin à l'ostéomyélite aiguë.

Nous avons recueilli une observation similaire rapportée par le pro-

fesseur Lannelongue (dans le travail de Guyot, *Revue de Chirurgie*, 1904).

Le tibia est habituellement le siége de prédilection des ostéomyélites aiguës malignes. Dans le cas actuel, malgré l'étendue de la lésion locale, une septicémie grave ne s'est pas produite, et, somme toute, l'évolution de la rougeole est restée régulière.

Dans ce travail, mention est faite de : **Deux cas d'ostéomyélite au cours de la variole.**

Il s'agit de deux jeunes enfants chez lesquels, au cours d'une variole confluente qui devait être mortelle, se développa une ostéomyélite juxta-épiphysaire des deux os de l'avant-bras, du radius particuliérement, avec envahissement secondaire du coude aprés décollement épiphysaire. L'ostéomyélite, dans ces deux cas, était *d'origine streptococcique*.

De l'hydarthrose périodiqne. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 8 février 1910.)

Le fait que j'avais observé avec le Dr Chiray, venait à l'appui de la communication que venait de faire M. le Dr Ribierre sur un syndrome articulaire curieux et assez mal connu en France.

Il s'agissait d'un malade ayant présenté sans autre facteur étiologique occasionnel qu'une luxation successive et spontanée des deux rotules un gonflement des articulations des deux genoux, gonflement subissant des phases de rémission et d'augment d'une périodicité nette; cela avec un minimum de réaction douloureuse ou inflammatoire et sans phénoménes généraux réels.

Le cycle d'augment, d'état stationnaire, de retrait du gonflement articulaire durait en moyenne, et avec une régularité curieuse, dix jours, le maximum correspondant en général au 5e jour. A ce moment l'hydarthrose était réellement considérable et la déformation articulaire telle que la premiére pensée était qu'il pouvait s'agir d'une arthrite tabétique.

La périodicité était de plus alternante pour les deux articulations, en ce sens qu'il se produisait un véritable balancement entre les deux épanchements.

En dehors de ces phénoménes, la séméiologie locale et générale étant

réduite, on ne trouvait aucune autre manifestation viscérale qu'une hypertrophie nette de la rate.

Nous avons pu pratiquer l'analyse chimique, et l'examen cytologique du liquide articulaire. Ce fut le premier fait à notre connaissance où cette double recherche ait été pratiquée.

Sauf une certaine proportion de fibrine, le liquide retiré avec un peu de difficulté de l'articulation du genou, en raison de son caractére filant et visqueux, était clair, de coloration jaune et présentait les caractéres objectifs et aussi la composition normale de la synovie.

L'examen cytologique permit de déceler l'existence de polynucléaires normaux; l'examen bactériologique, la culture, furent négatifs.

Les diverses recherches n'apportaient aucun élément à la solution pathogénique de ce syndrome articulaire. M. Ribierre avait exposé les théories multiples qui s'étaient fait jour; il s'arrêtait pour lui à l'idée d'une insuffisance thyroïdienne. Rien dans le fait que je rapporte ne permettait de se rattacher à cette hypothése.

Observation d'emphysème sous-cutané, présternal, sus-claviculaire et thoracique supérieur, communiquée à mon interne M. Denécheau, pour un Mémoire fait en collaboration avec M. Chartier sur l'emphysème généralisé chez les enfants. (*Archives de médecine des enfants*, 1901.)

Il s'agit d'une jeune fille, qui, au cours d'une rougeole régulière, sans complication pulmonaire autre que de la bronchite, sans traces apparentes de tuberculose, présente au milieu d'un syndrome caractérisé par une légére élévation de température, par de la dyspnée, de la tachycardie et une certaine agitation, une augmentation du diamètre du cou, un gonflement de la région sus-claviculaire et sous-claviculaire droites avec crépitation neigeuse. Cet emphysème disparaît au bout de 10 jours, alors que dés le lendemain les symptômes généraux s'atténuent pour cesser très rapidement.

Sur un cas de phlegmon de l'orbite au cours de la scarlatine. (En collaboration avec M. Duvoir. (*Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 23 juillet 1909).

Le phlegmon de l'orbite est une complication rare de la scarlatine. Il n'en est pas fait mention dans les traités classiques. On en trouve seulement quelques observations de valeur inégale, éparses dans la littérature médicale. Nous rapportons ces observations, qui témoignent de la pathogénie variable de cette complication et nous faisons une étude de cette complication.

Le streptocoque fut ici à l'origine du phlegmon, dont la guérison fut assurée par une simple incision.

TABLE ANALYTIQUE

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

R

S

T

U

V

X

68 871. — Paris. Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.